

Aus der Klinik für Innere Medizin des Unfallkrankenhauses Berlin
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der akute Myokardinfarkt:
Ein Konzept zur Optimierung und Vernetzung der
prä- und inhospitalen Therapie.
Erfahrungen und Ergebnisse aus den Jahren 1999 - 2001**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Kirstin Lenßen

aus Recklinghausen

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. F.X. Kleber
2. Prof. Dr. J. Senges
3. Prof. Dr. med. W. Konertz

Datum der Promotion: 01.06. 2005

In Erinnerung an

Dr. med. Torsten Thieme

Geboren am 02.10.1961 in Zittau

Verstorben am 06.07.2002 in Berlin

II.	<u>Inhaltsverzeichnis:</u>	Seite
I.	Titelseite	1/2
II.	Widmung	3
III.	Inhaltsverzeichnis	4-7
1.	<u>Einleitung</u>	8
2.	<u>Methode</u>	10
2.1	Zielkriterium	10
2.2	Das Behandlungskonzept	10
2.3	Datenerfassung und Einschlusskriterien	12
2.4	Patienten	13
2.5	Strata	13
2.6	Demographische Daten	13
2.7	Infarktlokalisierung im EKG	14
2.8	Enzymatischer Infarktnachweis	14
2.9	Initialer hämodynamischer Status	15
2.9.1	Kardiogener Schock	15
2.9.2	Rhythmologische Komplikationen	15
2.9.3	Kardio- pulmonale Reanimation	15
2.10	Pharmakologische Basistherapie	16
2.10.1	Acetylsalicylsäure	16
2.10.2	Heparin	16
2.10.3	Nitrate	16
2.10.4	Beta Rezeptorenblocker	16
2.11	Spezielle pharmakologische Therapie	17
2.11.1	GP IIb/IIIa Rezeptor - Inhibitoren	17
2.11.1.1	Abciximab	17
2.11.1.2	Tirofiban	17
2.11.1.3	Eptifibatid	18
2.11.2	Fibrinolytika	18
2.11.2.1	Reteplase (r- PA)	18
2.11.2.2	Alteplase (rt- PA)	18
2.12	Herzkatheterdiagnostik	19
2.12.1	Lävokardiographie	19
2.12.2	Koronarangiographie	20
2.12.2.1	Koronarbefunde	20
2.12.2.2	TIMI - Flussraten	20
2.13	Interventionen	20
2.14	Krankenhausverweildauer	21
2.14.1	Intensivstation	21
2.14.2	Normalstation	21
2.14.3	Gesamtaufenthaltsdauer	21
2.15	Follow up	21
2.15.1	Krankenhausmortalität	21
2.15.2	Mortalität nach 30 Tagen	21
2.15.3	Mortalität nach 180 Tagen	21
2.16	Komplikationen im Verlauf	22
2.16.1	Infarktassozierte Komplikationen	22
2.16.1.1	Rhythmologisch	22
2.16.1.2	Kardiogener Schock	22
2.16.1.3	IABP Implantation	22
2.16.1.4	Kardio- pulmonale Reanimation	23
2.16.1.5	Strukturelle Myokardschäden	23
2.16.2	Nicht primär infarktassozierte Komplikationen	23
2.16.2.1	Major adverse cardiac events	23

3.	<u>Statistik und Datenverarbeitung</u>	24
3.1	Statistische Größen	25
3.2	Statistische Testverfahren	25
3.3	Statistische Signifikanz	25
4.	<u>Ergebnisse</u>	26
4.1	Patienten	26
4.2	Strata	26
4.3	<u>Ergebnisse Primäre Lysetherapie</u>	27
4.3.1	Demographische Daten	27
4.3.1.1	Alter	27
4.3.1.2	Geschlecht	27
4.3.2	Infarktlokalisierung im EKG	28
4.3.3	Enzymatischer Infarktnachweis	28
4.3.3.1	Initiale CK- Werte	28
4.3.3.2	Maximale CK- Werte	29
4.3.4	Initialer hämodynamischer Status	30
4.3.4.1	Herzfrequenz	20
4.3.4.2	Blutdruck	30
4.3.4.3	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung	31
4.3.4.4	Kardiogener Schock	31
4.3.4.5	Rhythmologische Komplikationen	32
4.3.4.6	Kardio- pulmonale Reanimation	32
4.3.5	Pharmakologische Basistherapie	33
4.3.5.1	Acetylsalicylsäure	33
4.3.5.2	Heparin	33
4.3.5.3	Nitrate	33
4.3.5.4	Blocker	33
4.3.6	Spezielle pharmakologische Therapie	34
4.3.6.1	GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten	34
4.3.6.1.1	Abciximab	34
4.3.6.1.2	Tirofiban	34
4.3.6.1.3	Eptifibatid	34
4.3.6.2	Fibrinolytika	35
4.3.6.2.1	Reteplase (r- PA)	35
4.3.6.2.2	Alteplase (rt- PA)	35
4.3.7.1	Ergebnisse der Herzkatheterdiagnostik	36
4.3.7.1.1	Ergebnisse der Koronarangiographien	36
4.3.7.1.1	TIMI Flussraten	37
4.3.7.1.2	Koronarbefunde	37
4.3.7.2	Ergebnisse der Lävokardiographien	38
4.3.7.2.1	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	38
4.3.8	Interventionen	39
4.3.8.1	Primärstenting	39
4.3.8.2	PTCA	39
4.3.8.3	PTCA und Stentimplantation	39
4.3.8.4	Zusätzliche Interventionen	40
4.3.8.5	ad OP	40
4.3.9	Zeitverläufe	41
4.3.9.1	Zeitintervalle Symptombeginn bis zur Lysetherapie	42
4.3.9.2	Zeitintervalle Symptombeginn bis zur Herzkatheteruntersuchung	43
4.3.9.3	Zeitnahe Herzkatheteruntersuchung nach erfolgreicher Lysetherapie	44
4.3.9.4	Notfall Herzkatheteruntersuchungen nach erfolgloser Lysetherapie	44
4.3.10	Komplikationen periinterventionell und im Verlauf	45
4.3.10.1	Infarktassoziierte Komplikationen	45
4.3.10.1.1	Rhythmologisch	45
4.3.10.1.2	Kardiogener Schock	45
4.3.10.1.3	IABP Implantation	46
4.3.10.1.4	Reanimation	46
4.3.10.1.5	Strukturelle infarktassoziierte Myokardschäden	46

4.3.10.2	Nicht primär infarktassoziierte Komplikationen	46
4.3.10.2.1	Major adverse cardiac events	46
4.3.11	Krankenhausverweildauer	47
4.3.11.1	Intensivstation	47
4.3.11.2	Normalstation	47
4.3.11.4	Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus	48
4.3.12	Follow up	49
4.3.12.1	Mortalität im Krankenhaus	
4.3.12.2	Mortalität nach 30 Tagen	49
4.3.12.3	Mortalität nach 180 Tagen	49
4.3.12.4	Gesamt mortalität nach 532 Tagen	50
4.4	<u>Ergebnisse primärer Herzkatheter</u>	51
4.4.1	Patienten	51
4.4.2	Demographische Daten	51
4.4.2.1	Alter	51
4.4.2.2	Geschlecht	51
4.4.3	Infarktlokalisierung im EKG	51
4.4.4	Enzymatischer Infarktnachweis	52
4.4.4.1	Initiale CK Werte	52
4.4.4.2	Maximale CK- Werte	52
4.4.5	Initialer hämodynamischer Status	52
4.4.5.1	Herzfrequenzen	52
4.4.5.2	Blutdrücke	53
4.4.5.3	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung	53
4.4.6	Kardiogener Schock	53
4.4.7	Rhythmologische Komplikationen	53
4.4.7.1	Kammerflimmern und Defibrillation	53
4.4.7.2	Symptomatische Bradykardien	53
4.4.8	Kardio- Pulmonale Reanimation	53
4.4.9	Pharmakologische Basistherapie	54
4.4.9.1	Acetylsalicylsäure	54
4.4.9.2	Heparin	54
4.4.9.3	Nitrate	54
4.4.9.4	Beta Rezeptorenblocker	54
4.4.10	Spezielle pharmakologische Therapie	55
4.4.10.1	GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten	55
4.4.11	Ergebnisse der Herzkatheterdiagnostik	56
4.4.11.1	Ergebnisse der Koronarangiographien	56
4.4.11.1.1	TIMI Flussraten	56
4.4.11.1.2	Koronarbefunde	56
4.4.11.2	Ergebnisse der Lävokardiographien	57
4.4.11.2.1	Linksventrikuläre Ejektionsfraktionen	57
4.4.11.3	Interventionen	57
4.4.11.3.1	Rekanalisation	57
4.4.11.3.2	Primärstenting	57
4.4.11.3.3	PTCA	57
4.4.11.3.4	PTCA und Stentimplantation	58
4.4.11.3.5	Zusätzliche Interventionen	58
4.4.11.3.6	Weitere Therapien	58
4.4.11.3.7	ad OP	58
4.4.12	Zeitverläufe	59
4.4.12.1	Zeitintervalle Symptombeginn bis zur Herzkatheteruntersuchung	59
4.4.12.2	Zeitintervalle Symptombeginn bis Therapiebeginn	59
4.4.12.3	Zeitintervalle Therapiebeginn bis zur Herzkatheteruntersuchung	59
4.4.12.4	Zeitintervalle Ankunft Rettungsstelle bis zur Herzkatheteruntersuchung	59
4.4.13	Krankenhausverweildauer	60
4.4.13.1	Intensivstation	60
4.4.13.2	Normalstation	60
4.4.13.3	Gesamtaufenthaltsdauer	60
4.4.14	Follow up	61
4.4.14.1	Krankenhausmortalität	61

4.4.14.2	Mortalität nach 30 Tagen	61
4.4.14.3	Mortalität nach sechs Monaten	61
4.4.15	Komplikationen periinterventionell und im Verlauf	62
4.4.15.1	Infarktassozierte Komplikationen	62
4.4.15.1.1	Rhythmologisch	62
4.4.15.1.2	Kardiogener Schock	62
4.4.14.1.3	Kardio- pulmonale Reanimation	62
4.4.14.1.4	IABP Implantation	62
4.4.15.2	Nicht Primär infarktassozierte Komplikationen	63
4.4.15.2.1	Major adverse cardiac events	63
4.4.15.2.2	Subakute Stentthrombosen	63
4.5	<u>Darstellung der Gesamtergebnisse im Gruppenvergleich</u>	64
4.5.1	Demographische Daten	64
4.5.1.1	Altersverteilung	64
4.5.1.3	Initialer Status Gruppenüberblick	65
4.5.2	Enzymatischer Infarktnachweis	66
4.5.2.1	Initiale CK Werte	66
4.5.2.2	Maximale CK Werte	66
4.5.3	Pharmakologische Basistherapie	67
4.5.4	Spezielle pharmakologische Therapie	67
4.5.5	Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen	68
4.5.1	Koronarbefunde	69
4.5.6	Ergebnisse der Lävokardiographien	70
4.5.6.1	Linksventrikuläre Ejektionsfraktionen	70
4.5.7	Ergebnisse der interventionellen Therapien im Gruppenvergleich	71
4.5.8	Periinterventionelle Komplikationen im Gruppenvergleich	72
4.5.9	Krankenhausverweildauer	73
4.5.9.1	Intensivstation	73
4.5.9.2	Normalstation	73
4.5.9.3	Gesamtaufenthaltsdauer	73
4.5.10	Follow up	74
4.5.10.1	Krankenhausmortalität	74
4.5.10.2	Mortalität nach 30 Tagen	74
4.5.10.3	Mortalität nach 180 Tagen	74
5.	<u>Diskussion</u>	75
5.1	Zur Problemstellung	75
5.1.1	Pathophysiologie des Myokardinfarktes	75
5.1.2	Das Behandlungskonzept im Kontext der Studienlage	77
5.2	Diskussion der Ergebnisse	84
5.2.1	Diskussion der Ergebnisse der primären Lysetherapie	84
5.2.2	Diskussion der Ergebnisse der primären Herzkatheteruntersuchung	89
5.2.3	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse im Gruppenvergleich	92
5.3	Diskussion der Methode	94
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	95
7.	<u>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</u>	106
7.1	Abbildungen	106
7.2	Tabellen	107
8.	<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	108
9.	<u>Ehrenwörtliche Erklärung</u>	109
10.	<u>Lebenslauf</u>	110
11.	<u>Danksagung</u>	112

1. **Einleitung:**

Die kausale Therapie des akuten Myokardinfarktes ist die Wiedereröffnung des thrombotisch verschlossenen Infarktgefäßes. Nach Diagnosestellung muss die Reperfusion des betroffenen Areals sichergestellt werden, um die Vitalität des Myokards zu erhalten.¹

Bei allen derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen drängt die Zeit.

Um den Blutfluss im thrombotisch verschlossenen Gefäß wiederherzustellen, beinhaltet die Therapie eine medikamentöse oder interventionelle Eröffnung. Unabhängig von der gewählten Therapieform sind die Ergebnisse abhängig von der Dauer des Gefäßverschlusses.

Die adjuvante Therapie beinhaltet die Gabe von Acetylsalicylsäure zur Hemmung der Thrombozytenaggregation² und die Antikoagulation mittels Heparin.³ Diese verhindert eine Progredienz der Koronarthrombose und die Reokklusion des Infarktgefäßes.⁴

Das zeitliche Fenster zwischen dem ersten Auftreten typischer Symptome und dem Beginn einer effizienten medikamentösen Therapie mit dem Ziel der Reperfusion korreliert mit dem Ausmaß des Infarktes und der postinfarziellen Letalität.⁵

In randomisierten Studien wird gezeigt, dass bei dieser Form der Wiedereröffnung der Infarktarterie innerhalb von 60 Minuten die Senkung der Sterblichkeit überproportional größer ist als diejenige, welche durch jedwede spätere Therapie erzielt werden kann.^{6/7}

Die Strategien zur medikamentösen Behandlung des akuten Myokardinfarktes unterlagen in den letzten Jahren umfassenden Veränderungen.

Die Fibrinolyse als Mittel zur Auflösung eines intrakoronaren Thrombus etablierte sich zunächst unter Verwendung von Urokinase und Streptokinase⁸ in der klinischen Anwendung. Diese Substanzen wurden mittlerweile weitestgehend abgelöst von den Plasminogen - Aktivatoren Alteplase und Reteplase. Diese zeigen vergleichsweise bessere frühe Reperfusionsraten und eine höhere Fibrinselektivität mit verminderten systemischen Begleiteffekten.⁹

Anfang der 90er Jahre haben sich neue Behandlungsstrategien durch die medikamentöse Aggregationshemmung am GP IIb/IIIa- Rezeptor der Thrombozyten ergeben.

Die Kombination von GP IIb/IIIa- Rezeptorantagonisten mit einer reduzierten Dosis der neueren Fibrinolytika mittels Bolusapplikation zeigt beim akuten Myokardinfarkt eine hohe Effektivität mit schnellem Wirkungseintritt.^{10/11/12/13}

Die prähospitale Applikation der Lysetherapie hat sich als sicher und effektiv und zeitsparend erwiesen.^{6/7}

Die mechanische Wiedereröffnung des Gefäßverschlusses erfolgt im Anschluss an eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung mittels intrakoronarer Intervention.

Für dieses Regime haben sich bei zeitnaher Durchführung im Vergleich zur Lysetherapie vergleichbare und teils bessere Ergebnisse zeigen lassen.^{14/ 15}

Bei periinterventioneller Verabreichung von GP IIb/IIIa- Rezeptorantagonisten sind diese noch weiter verbessert worden und die Komplikationsraten der primären Gefäßangioplastie¹⁶ und des Akut- Stenting sind gesunken.¹⁷

Bei Patienten, bei denen eine primär medikamentöse Strategie erfolglos ist, war vor Einführung der Kombinationslyse eine nachfolgende Herzkatheteruntersuchung mit einem hohen Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen verbunden.

Eine invasive Diagnostik und Intervention nach frustraner Lysetherapie ist seit der Einführung dieses medikamentösen Regimes mit weniger Blutungskomplikationen behaftet und wird seither erfolgreich und komplikationsarm durchgeführt.¹⁸

Somit stehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung, die bei zeitgerechter Anwendung unter Studienbedingungen, die Mortalität der Infarktpatienten in den letzten Jahrzehnten deutlich verringern konnten.^{6/7/8/9/11//14/15/16/17/18}

Trotz dieser Innovationen lag die Krankenhaussterblichkeit der Patienten mit der Diagnose akutem Myokardinfarkt in den letzten Jahren unverändert bei bis zu 15%¹⁹

Die Krankenhausverweildauer in einem der größten Infarktregister betrug 12 Tage.²⁰

2. Methode:

2.1 Zielkriterium:

Ziel der Datenanalyse ist es nachzuweisen, dass durch einen zeitlich optimierten Behandlungsablauf eine Senkung der Mortalität des akuten Myokardinfarktes im Vergleich zu Registerstudien gleicher Konzeption während des Krankenhausaufenthaltes und nach sechs Monaten erreicht werden kann.

Weiterhin soll gezeigt werden, dass unter diesen Umständen auch die Krankenhausverweildauer gesenkt werden kann.

2.2 Das Behandlungskonzept:

Seit dem 1. Januar 1999 wird in der Klinik für Innere Medizin des Unfallkrankenhauses Berlin ein neuartiges logistisches Konzept zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes angewendet. Ziel dieses Konzeptes ist es, die Zeit bis zur Reperfusion des Infarktareals zu minimieren.

Mit der Verlagerung des Therapiebeginns in die Prähospitalphase wird das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Einsetzen der rekanalisierenden Behandlung effektiv verkürzt. Die Schaffung einer Hotline zum Kardiologen im Herzkatheterlabor ist wesentlicher Bestandteil des Konzeptes und bietet dem erstversorgenden Notarzt fachlichen Rat. Weiterhin kann durch diese telefonische Vorinformation die logistische Planung in der Klinik bereits anlaufen, bevor der Patient eingetroffen ist. Damit wird eine Verzahnung und Optimierung der prä- und inhospitalen Organisationsabläufe erreicht.

Bestehen keine logistischen Hindernisse für eine primäre Herzkatheteruntersuchung, bestenfalls innerhalb von 60 Minuten nach Schmerzbeginn, so wird diese Therapieoption ausgewählt. Wann immer möglich wird bereits präinterventionell ein GP IIb/IIIa Rezeptorantagonist appliziert.

Bei Überschreiten einer Zeitspanne von 120 Minuten bis zum möglichen Beginn der interventionellen Therapie wird die Indikation zur sofortigen Lysetherapie gestellt.

Zur Anwendung kommt eine reduzierte Dosis Fibrinolytikum in Kombination mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor Antagonisten in voller Dosis. Als Behandlungserfolg gilt eine Resolution der ST – Hebungen um mindestens 2/3 und die Beschwerdefreiheit des Patienten 60 Minuten nach Therapiebeginn. Die Herzkatheteruntersuchung, mit definitiver Versorgung der dem Infarkt zugrunde liegenden Koronarstenose, soll bei diesen Patienten innerhalb der nächsten 24 Stunden erfolgen. Falls gemäss den oben genannten Kriterien die thrombolytische Therapie versagt, wird eine Notfall - Intervention durchgeführt.

Das Konzept des Zeitmanagements und die darin angewandten Therapieformen stützen sich auf Erfahrungen großer kardiologischer Studien.

Die Anwendung der halben Dosis Thrombolytikum als Doppelbolus in Kombination mit GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten findet im klinischen Alltag bereits Anwendung.^{10/11/12/13} Die prähospitale Anwendung der Lysetherapie hat sich bei ausreichender Schulung der verantwortlichen Notärzte als sichere, einfach applizierbare und effektive Therapieform erwiesen.^{21/22} Es kann bei prähospitaler Applikation ein erheblicher Zeitgewinn von durchschnittlich einer Stunde bis zur Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes erreicht werden.²³

Die interventionelle Rekanalisation mittels PTCA und/oder Stentimplantation bewährt sich bei frühem Einsatz in spezialisierten Zentren.^{14/15} Eine weitere Effektivitätssteigerung dieser Therapie wird durch die perinterventionelle Gabe von GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten erreicht.^{16/24} Bei Versagen einer Kombinationslyse werden bei einer anschließenden notfallmäßigen koronaren Intervention verminderte Blutungskomplikationen verzeichnet.^{25/26}

In vergleichenden, randomisierten Studien werden in der jüngsten Zeit sowohl für eine medikamentöse, als auch besonders für eine interventionelle Rekanalisation gute Ergebnisse mit verminderter Mortalität der Herzinfarktpatienten gezeigt.^{27/28}

Die Entscheidung welche Therapie im Einzelfall zum Einsatz kommt, richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten. Der durch die engmaschige Kommunikation zwischen den versorgenden Institutionen gewonnene Zeitvorsprung kann für logistische Überlegungen, wie die Vorbereitung des Herzkatheterplatzes und die Aktivierung des interventionell tätigen Kardiologen, genutzt werden.

2.3 Datenerfassung und Einschlusskriterien:

Vom 1.1.1999 bis 31.07.2000 wurden die Patienten mit der Entlassungsdiagnose akuter Myokardinfarkt anhand ihrer Kodierung nach der International Classification of diseases (ICD 9 414 und ICD10 I21.0/1/2/3/9) im Siemens WMC[®] Programm retrospektiv identifiziert.

Die Diagnose akuter Myokardinfarkt bezieht diejenigen Patienten ein, die sich innerhalb von 48 Stunden nach einem Infarkt in der Klinik vorstellten.

Um zu vermeiden, dass ein Patient, der sehr früh an einem akuten Myokardinfarkt verstorben ist, nicht erfasst wurde, erfolgte eine parallele Abfrage aller in der Klinik verstorbenen Patienten im entsprechenden Zeitraum.

Ab dem 1.08.2000 wurden die Daten der Infarktpatienten prospektiv erfasst.

Die Auswertung der medizinischen Daten und der Zeitabläufe erfolgte anhand der Krankenunterlagen und der Aufenthaltsketten im Siemens WMC[®] Programm.

Die Auswertung der Herzkatheterbefunde und der Untersuchungszeiten basiert auf der klinikinternen CARDAS[®] - Dokumentation der Herzkatheterprotokolle und CD Aufzeichnungen.

Die Verlaufsbeobachtung der Mortalität nach sechs Monaten stützt sich bei Patienten, die wieder in unsere Klinik aufgenommen wurden, auf die interne, EDV gestützte, Datenerfassung bei Krankenhausaufnahme im Siemens WMC[®] Programm.

Bei dem Grossteil der Patienten ohne erneute Klinikaufnahme basieren die Ergebnisse auf der Auskunft aus dem Melderegister des zuständigen Einwohnermeldeamtes.

Bei einigen wenigen Patienten, wenn sie aus dem Ausland oder aus weiter entfernten Bundesländern kommen, stützen sich die Ergebnisse auf direkten schriftlichen oder telefonischen Kontakt zu den Patienten, deren Angehörigen oder den niedergelassenen behandelnden Ärzten.

2.4 Patienten:

In der Klinik für Innere Medizin des Unfallkrankenhauses Berlin unter der Direktion von Universitätsprofessor Dr. med. Franz Xaver Kleber wurden von Januar 1999 bis Dezember 2001 insgesamt 347 Patienten mit der Diagnose akuter Myokardinfarkt behandelt.

2.5 Strata:

Es werden in Abhängigkeit der angewandten Therapieregime zwei Patientengruppen unterschieden.

Bei einer Gruppe erfolgt eine primäre Lysetherapie. Diese Gruppe wird in zwei Untergruppen unterteilt. In der einen Untergruppe sind die Patienten eingegliedert, bei denen der Therapiebeginn vor der Ankunft im Krankenhaus liegt. Dieses Regime wird im Folgenden als prähospitaler Lyse bezeichnet. Die andere Untergruppe beinhaltet diejenigen, bei denen der Therapiebeginn der Lyse nach der Ankunft im Krankenhaus liegt und wird inhospitaler Lysetherapie benannt.

In die zweite Gruppe sind diejenigen eingegliedert, bei denen eine primäre Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wird.

2.6 Demographische Daten:

Erfasst werden Alter zum Zeitpunkt des Infarktes und das Geschlecht.

2.7 Infarktlokalisierung im EKG:

Nach Ankunft des Notarztes, beziehungsweise bei Eintreffen des Patienten in der Klinik, wird bei klinischem Verdacht auf einen Myokardinfarkt sofort ein 12- Kanal EKG abgeleitet.

Wenn verfügbar werden frühere EKG's mit zur Beurteilung und Diagnosefindung herangezogen.²⁹ Eingeschlossen werden Infarktpatienten, die im EKG neu aufgetretene ST- Streckenhebungen von einem Millimeter in zwei Extremitätenableitungen, oder von zwei Millimetern in mindestens zwei Brustwandableitungen aufweisen.³⁰ Weiterhin eingeschlossen werden Patienten, bei denen ein sicher neu aufgetretener Linksschenkelblock vorliegt.³¹

Die Einteilung der Lokalisation des Infarktareals erfolgt anhand des initialen Elektrokardiogramms. Unterschieden wird in Vorderwand- und Hinterwandinfarkte.

Tabelle 1: Anatomische Zuordnung der Infarktlokalisierung aus dem EKG bei ausgeglichenem Versorgungstyp

Lokalisation	Ableitung	Typisches Gefäß
Vorderwand	I, aVL, V1-V6	Hauptstamm, prox. und dist LAD, Diagonaläste
Hinterwand	II, III, aVF, Hebung in V7- V9, Senkungen und rascher R-Aufbau in V1- V3	RCA bzw. RIVP/RCX

2.8 Laborchemischer Infarktnachweis:

Zum Ischämienachweis erfolgt eine Blutentnahme zur Bestimmung von Troponin, Creatinkinase und CK- MB.

Der Troponin Komplex, der aus insgesamt drei verschiedenen Strukturproteinen besteht, steuert die calciumabhängige Interaktion der kontraktilen Filamente Aktin und Myosin. Als herzspezifisch, weil nur in kardialen Myozyten exprimiert, gelten Troponin I und T.³² Wir bestimmen Troponin T quantitativ. Die Bestimmung erfolgt mittels Elektro Chemi Luminiszenz Immuno Assay auf einem Elecsys Analyseautomaten. Zu einer Freisetzung aus dem Zytosol und Nachweis im Serum kommt es nach durchschnittlich 3,5 Stunden. Bei fortschreitender Proteolyse kontraktiler Elemente kann eine Erhöhung bis zu zwei Wochen nach dem Infarkt nachweisbar sein.³³ Ein Anstieg des Troponins über der 99. Perzentile des Referenzwertes einer gesunden Gruppe³⁴ im Kontext mit typischer Klinik und EKG Veränderungen wird als Myokardinfarkt klassifiziert.^{35/36/37}

Ein Anstieg der Creatinkinase mit signifikantem Isoenzym MB Anteil gilt als laborchemischer Nachweis einer Nekrose kardialer Myozyten. Der Anstieg der CKMB auf 6% einer auf das dreifache erhöhten Gesamt CK zeigt eine myokardiale Infarzierung mit einer 99%igen Sensitivität an.^{38/39}

Erfasst wird der initiale und der maximale CK- Wert, der Gesamtanstieg korreliert mit der Größe des nekrotischen Areals.⁴⁰

Tabelle 2: Enzymdiagnostik bei Myokardinfarkt:

Parameter	Erstes Erscheinen	100% Sensitivität	Anstiegs-Maximum	Dauer des Nachweises
Troponin T/I	2-4 h	8- 12h	10-24 h	5- 14 Tage
CK	3-4 h	8-12h	10-24h	2-4 Tage
CK-MB	2-4 h	6-12 h	10-24 h	2-4 Tage

2.9 Initialer hämodynamischer Status:

Erfasst wird der entweder vom Notarzt oder bei Ankunft in der Rettungsstelle zuerst dokumentierte hämodynamische Status. Dieser beinhaltet den initialen Blutdruck, die Herzfrequenz und die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung.

2.9.1 Kardiogener Schock:

Der kardiogene Schock wird definiert durch einen systolischen arteriellen Blutdruck von weniger als 90 mmHg über mindestens 30 Minuten mit klinischen Zeichen der Organminderperfusion bzw. die Notwendigkeit einer Katecholamintherapie zur Aufrechterhaltung eines suffizienten Kreislaufs.

2.9.2 Rhythmologische Komplikationen:

Erfasst werden Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachykardien und höhergradige AV- Blockierungen.

2.9.3 Kardio- pulmonale Reanimation:

Die Patienten, die bereits im Zuge der Primärversorgung reanimiert werden müssen, werden unabhängig vom direkt auslösenden Ereignis protokolliert.

2.10 Pharmakologische Basistherapie:

2.10.1 Acetylsalicylsäure (ASS):

Die Substanz wurde erstmals 1887 von F. Hoffmann synthetisiert. Als Analgetikum eingesetzt, wurde die antithrombozytäre Wirkung erstmalig 1954 beschrieben. ASS blockiert irreversibel membranständige Zyklooxygenase der Thrombozyten.⁴¹

In Folge dessen wird die aggregationsfördernde und vasokonstriktorische Wirkung von Prostaglandinen und Thromboxan A₂ gehemmt. ASS verbessert als adjuvante Therapie die Prognose beim akuten Myokardinfarkt signifikant.²

2.10.2 Heparin:

Therapeutischer Effekt der Heparin- Therapie ist die Verminderung des Thrombuswachstums und die Verhinderung der Reokklusion des Infarktgefäßes.^{42/43}

Alternativ kommt niedermolekulares Heparin in gewichtsadaptierter Dosierung zum Einsatz.^{44/45}

2.10.3 Nitrate:

Nitrate senken überwiegend die kardiale Vorlast und bewirken dadurch eine Abnahme des enddiastolischen Druckes, des Volumen und damit des myokardialen Sauerstoffbedarfes. Durch Zunahme der Koronardurchblutung wird als weiterer positiver Effekt das Sauerstoffangebot an den Herzmuskel gesteigert.^{46 47}

2.10.4 Beta -Rezeptorenblocker:

Die frühzeitige β - Blockade senkt die Mortalität des Myokardinfarktes.⁴⁸

β - Rezeptorenblocker senken Herzfrequenz, Schlagvolumen und damit das Herzzeitvolumen. Dieses führt zu einer Verringerung des myokardialen Sauerstoffbedarfes in der Akutphase. Weiterhin schützt die β - Blockade vor infarktassoziierten Arrhythmien.

2.11 Spezielle pharmakologische Therapie:

2.11.1 GP IIb/IIIa Rezeptor Antagonisten:

2.11.11 Abciximab:

Die aggregationshemmende Wirkung wird nach Bolusapplikation von 0.25 mg/kg, anschließend durch 0,125 µg/kg/min Dauerinfusion erreicht. Daraus resultiert eine nahezu vollständige funktionelle Aufhebung der Plättchenaggregation. Es wurde auf dem Notarztwagen 20 mg Bolusgabe bei allen Patienten zur Vereinfachung der Dosierung appliziert. Die Plättchenhemmung persistiert bis zu 12 Stunden nach Infusionsende, eine partielle Hemmung der Plättchenaktivität ist noch nach 5 - 7 Tagen nachweisbar.⁴⁹ Nach der Einführung der Substanz kam es unter Fortführung der Volldosis Heparin - Therapie bei Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung zu vermehrten Blutungskomplikationen, meist an der Punktionsstelle.⁵⁰ Einzug in den Alltag der invasiven Kardiologie nahm die Substanz nach der klinischen Prüfung in Epilog.⁵¹ Dort zeigte sich bei gewichtsadaptierter Heparin-gabe eine verminderte Blutungsneigung. Bei periinterventioneller Gabe⁵² konnte, ebenso wie in Kombination mit Thrombolytika^{12/16/18} als auch bei alleiniger Gabe im Rahmen der Akut - PTCA und Stentimplantation,⁵³ höhere frühe Öffnungsraten und eine Verringerung der Reokklusionsraten verzeichnet werden.

2.11.12 Tirofiban:

Das niedermolekulare synthetische Peptidomimetikum wurde intravenös nach einer Bolusgabe von 10 µg/kg mit einer Dauerinfusionsrate 0,15 µg/kg/ min über bis zu 36 Stunden verabreicht. In dieser Dosierung wird eine effektive Hemmung der Plättchenaggregation durch selektive Bindung an den GPIIb/IIIa Rezeptor erreicht.⁵⁴ Bei elektiver, periinterventioneller Gabe⁵⁵ zeigte sich eine Verringerung ischämischer Komplikationen. Die Ergebnisse in Kombination mit Thrombolytika blieben hinter den Ergebnissen von Abciximab zurück.⁵⁶

2.11.13 Eptifibatid:

Das synthetische Heptapeptid wurde intravenös nach Bolusinjektion von 180 µg/kg mit einer Dauerinfusionsrate von 2,0 µg/kg/min über bis zu 72 Stunden verabreicht. Die dadurch erreichte Hemmung der Plättchenaggregation fällt nach Infusionsstop am raschesten ab, die Plasmahalbwertszeit beträgt 50- 60 Minuten. Für Eptifibatid wurden verringerte ischämische Komplikationen und Tod bei elektiver periinterventioneller Gabe⁵⁷, als auch in Kombination mit Thrombolytika als Therapie beim akuten Myokardinfarkt gezeigt.^{13/58}

2.11.2 Fibrinolytika:

2.11.2.1 Reteplase (r- PA):

Reteplase wurde bei kombinierter Anwendung mit einem GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten als Doppelbolus von zwei mal 5 Units im Abstand von 30 Minuten verabreicht. r-PA ist eine rekombinant produzierte Variante der rt- PA. Die deutlich längere Halbwertszeit gegenüber der Muttersubstanz erlaubt die Gabe als Doppelbolus. Bei dieser Form der Administration konnten signifikant höhere Öffnungsraten als mit akzelerierter Gabe von Alteplase erreicht werden.⁵⁹ In der GUSTO III Analyse konnte aus dieser Beobachtung jedoch keine Überlegenheit bezüglich der 30 -Tage und der Ein - Jahres Mortalität nach dem Infarkt abgeleitet werden.⁶⁰ Die Überlegenheit von r- PA bezüglich Fibrinselektivität ist nach Studienlage nicht einheitlich.^{61/62}

2.11.2.2 Alteplase (rt- PA):

Alteplase, rt- PA ist ein physiologisches, vom Gefäßendothel gebildetes Enzym. Das Fibrinolytikum wird gentechnisch hergestellt. In der Therapie des akuten Myokardinfarktes konnte im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Überlebensvorteil validiert werden.⁶³ Bei akzelerierter Gabe zeigten sich im Vergleich zu Streptokinase höhere frühere Offenheitsraten des Infarktgefäßes, welches sich in einem leichten Vorteil der Ein - Jahresletalität bemerkbar machte.⁶⁴ Es wurden 50 mg Alteplase in der Kombinationstherapie appliziert.

2.12 Herzkatheterdiagnostik:

Der Herzkatheter ist in der klinischen Routine bezüglich Diagnostik und interventioneller Therapie zu einem unverzichtbaren Instrumentarium geworden.

Mit Hilfe der Untersuchung lassen sich Aussagen über die Ruhehämodynamik der Ventrikel, über die Ventrikelfunktion und den koronaren Gefäßstatus treffen.

2.12.1 Lävokardiographie:

Die Berechnung des linksventrikulären Volumens erfolgt planimetrisch aus der Flächenprojektion. Aus den Volumina wird die linksventrikuläre Ejektionsfraktion berechnet. Der Berechnung wird folgende Formel zugrundegelegt:

$$D = 4 \times A / \pi \times L$$

$$V = \pi \times (D^2 \times L / 6)$$

L:	Längendurchmesser
D:	Errechneter Querdurchmesser
A:	Fläche des LV
V:	Ventrikelvolumen

Auf diese Weise können das enddiastolische, das endsystolische und das Schlagvolumen bestimmt werden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in Prozent gibt das Verhältnis von Schlagvolumen zu enddiastolischem Volumen an:

$$\text{LVEF} = \frac{\text{EDV} - \text{ESV}}{\text{EDV}} \times 100$$

Der Normbereich der LVEF liegt bei 67 +/- 8 Prozent.⁶⁵

2.12.2 Koronarangiographie:

2.12.2.1 Koronarbefunde:

Erfasst werden die Ergebnisse der Koronarangiographie bezüglich der Gesamtgefäßbeteiligung einer koronaren Herzerkrankung. Unterschieden wird in Ein-, Zwei- oder Dreigegefäßkrankungen. Die Einschätzung der Stenosen erfolgt prozentual auf den Gesamtdurchmesser des Gefäßes bezogen.

Stenosen > 50% werden als relevante Einengung und das Gefäß somit als krank angesehen.

Bei einer Endotheldysfunktion kommt es zur spastischen Verengung der Gefäße als Ursache des Infarktes.

Ein weiterer, seltener, Pathomechanismus des Myokardinfarktes bei normalen Koronarbefunden ist eine paradoxe Embolie bei persistierendem Foramen ovale.

2.12.2.2 TIMI Flussraten:

Die Einschätzung des TIMI Flusses im Infarktgefäß erfolgt anhand des Grades des Kontrastmittelflusses. Eine vollständige Perfusion ohne Flussverzögerung wird als TIMI III Fluss klassifiziert. Eine partielle Perfusion wird als TIMI II, eine Penetration des Kontrastmittels in das Gefäß ohne Perfusion als TIMI I Fluss klassifiziert.

Bei TIMI Fluss Grad 0 zeigt sich keinerlei Fluss nach der Okklusion.⁶⁶

2.13 Intervention:

Nach primär diagnostischer Herzkatheteruntersuchung wird bei Vorliegen eines Verschlusses, dieser mit einem Führungsdraht passiert.

Die dem Infarkt zugrunde liegende Stenose mittels PTCA, PTCA und Stentimplantation oder primärer Stentimplantation behandelt.

2.14 Krankenhausverweildauer:

2.14.1 Intensivstation:

Erfasst wird Liegedauer auf der Intensivstation in Tagen.

2.14.2 Normalstation:

Erfasst wird die Aufenthaltsdauer in Tagen.

2.14.3 Gesamtaufenthaltsdauer:

Erfasst wird Gesamtaufenthalt in der Klinik in Tagen.

2.15 Follow up:

2.15.1 Krankenhausmortalität:

Erfasst wird die Anzahl der Patienten die im Krankenhaus verstorben sind.

2.15.2 Mortalität nach 30 Tagen:

Erfasst wird die Anzahl der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach dem Infarkt verstorben sind.

2.15.3 Mortalität nach 180 Tagen:

Erfasst wird die Anzahl der Patienten die von Infarktbeginn bis zum Ende der sechs Monate verstorben sind.

2.16 Komplikationen im Verlauf:

2.16.1 Infarktassoziierte Komplikationen:

2.16.1.1 Rhythmologisch:

Erfasst werden Kammerflattern, Kammerflimmern und ventrikuläre Tachykardien die im Verlauf, nach Erfassung des initialen hämodynamischen Status, auftreten.

Außerdem erfasst werden höhergradige, klinisch relevante, AV- Blockierungen.

2.16.1.2 Kardiogener Schock:

Bei ausgedehnten großen Infarkten, beim Infarkt als Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung und bei jungen Patienten ohne ausreichende, durch vorbestehende kardiale Ischämie induzierte, Kollateralisierung kommt es zum kardiogenen Schock. Dokumentiert wird die Anzahl der Patienten, die nach den erläuterten Kriterien einen kardiogenen Schock entwickeln.

2.16.1.3 IABP Implantation:

Patienten im protahierten kardiogenen Schock, wird zur Kreislaufunterstützung und Optimierung der Koronarperfusion eine intraaortale Gegenpulsationspumpe implantiert.

2.16.1.4 Kardio- pulmonale Reanimation:

Die Anzahl der Patienten, die infarktbedingt als Sekundärkomplikation, kardio-pulmonal reanimiert werden müssen wird protokolliert und mit denen, die bereits initial reanimationspflichtig waren, abgeglichen.

2.16.1.5 Strukturelle Myokardschäden:

Erfasst werden infarktassoziierte Ventrikelseptumdefekte, eine Ventrikelruptur sowie in der Koronarangiographie beschriebenen Spontandissektionen des Infarktgefäßes

2.16.2 Nicht primär infarktassoziierte Komplikationen:

2.16.2.1 Major adverse cardiac events (MACE):

Erfasst werden unerwünschte, therapieassoziierte, Komplikationen.

Darunter fallen transfusionsbedürftige Blutungen und zerebrovaskuläre Ereignisse im Sinne intrazerebraler Blutungen oder ischämischer Insulte.

Weiterhin als MACE klassifiziert und erfasst werden speziell herzkatheterassoziierte Komplikationen wie transfusionspflichtige Blutungen an der Punktionsstelle.

3. Statistik und Datenverarbeitung

3.1 Statistische Größen:

- Anzahl, absoluter Wert
- Minimaler Wert eines Parameters
- Maximaler Wert eines Parameters
- Mittelwert /- Standardabweichung
- Median

3.2 Statistische Testverfahren:

- Student T Test
- Chi-Quadrat Test
- Mehrfeldertafeln

3.3 Statistische Signifikanz:

- Ein p Wert < 0,05 wird als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse:

4.1 Patienten:

Während des Beobachtungszeitraumes vom 1.1. 1999 bis zum 31.12.2001 wurden insgesamt 347 Patienten mit der Diagnose Akuter Myokardinfarkt in der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie des Unfallkrankenhauses Berlin behandelt.

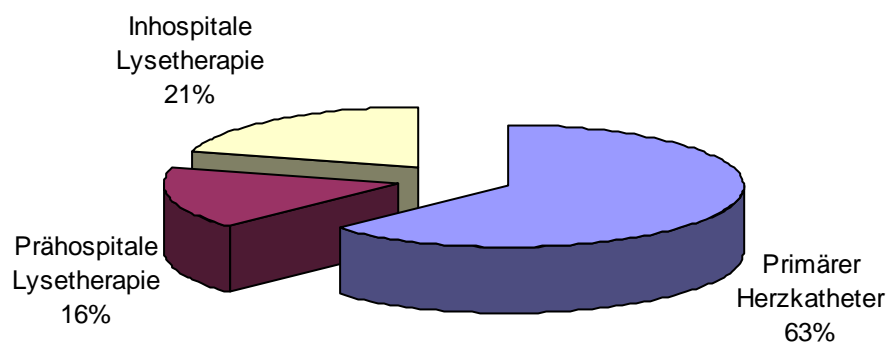
4.2 Strata:

Von diesen 347 Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurden 129/347 (37,2%) mittels kombinierter Lysetherapie behandelt.

Bei 57/347 (16,4%) Patienten war der Beginn der Lysetherapie prähospital, bei 72/347 (20,7 %) wurde die Lyse inhospital vorgenommen.

218/347 (62,8%) der Patienten wurden mittels primärer Katheterintervention behandelt.

Abbildung 1: Strata in %:



4.3 Ergebnisse Primäre Lysetherapie:

4.3.1 Demographische Daten:

4.3.1.1 Alter:

In der Gruppe der primär mittels Lysetherapie behandelten Patienten lag das Alter der Patienten zwischen 30 und 86 Jahren, der Mittelwert betrug $57,3 \pm 11,5$ Jahre, der Median lag bei 59,0 Jahren.

Bei den prähospital lysierten Patienten variierte das Alter zwischen 30 und 78 Jahren, der Mittelwert betrug $54,5 \pm 11,5$ Jahre, der Median lag bei 55,0 Jahren.

Die inhospital lysierten Patienten waren zwischen 33 und 86 Jahren alt, der Mittelwert betrug $59,6 \pm 11,4$ Jahre, der Median lag bei 63,0 Jahren.

Der Altersunterschied zwischen prä- und inhospital behandelten Patienten war mit $p = 0,01$ statistisch signifikant.

4.3.1.2 Geschlechter:

Bei den mittels primärer Lyse therapierten Patienten waren 27/129 (20,9%) weiblich und 102/129 (79,1%) männlich.

In der Gruppe der prähospital lysierten Patienten waren 12/57 (21,1 %) weiblichen und 45/57 (78,9%) männlichen Geschlechts.

In der Gruppe der inhospital lysierten Patienten waren 15/72 (20,8%) weiblich, 57/72 (79,2%) männlich.

Der Unterschied zwischen den Geschlechtern bei den mittels prä- und inhospitaler Lysetherapie behandelten Patienten war mit $p = 0,02$ statistisch signifikant.

4.3.2 Infarktlokalisierung im EKG:

In der Gruppe der mittels primärer Lyse therapierten Patienten war der Infarkt bei 64/129 (49,6%) der Patienten im Bereich der Vorderwand und bei 65/129 (50,4%) im Bereich der Hinterwand lokalisiert.

Bei den prähospital lysierten Patienten lag bei 23/57 (40,4%) ein Vorderwandinfarkt und bei 34/57 (59,6%) ein Hinterwandinfarkt vor.

Bei den inhospital lysierten Patienten war bei 40/72 (55,6%) der Infarkt im Bereich der Vorderwand und bei 32/72 (44,4%) der Infarkt im Bereich der Hinterwand lokalisiert.

Der Unterschied zwischen prä- und inhospital lysierten Patienten war statistisch nicht signifikant.

4.3.3 Enzymatischer Infarktnachweis:

4.3.3.1 Initiale CK- Werte:

Die initial bestimmten CK- Werte der mittels primärer Lysetherapie behandelten Patienten lagen zwischen 0,3 und 121,8 $\mu\text{kat/l}$. Der Mittelwert betrug $7,3 \pm 15,9$, der Median lag bei 2,0.

Bei den prähospital lysierten Patienten schwankte die CK zwischen 0,6 und 75,5 $\mu\text{kat/l}$. Der Mittelwert betrug $6,1 \pm 12,5$, der Median lag bei 1,8.

In der Gruppe der inhospital lysierten Patienten lagen die initial dokumentierten CK- Werte zwischen 0,3 und 121,8 $\mu\text{kat/l}$. Der Mittelwert betrug $8,2 \pm 18,1$, der Median lag bei 2,0.

Der Unterschied der initial bestimmten CK Werte zwischen den prähospital lysierten Patienten und den in der Klinik lysierten Patienten war mit $p= 0,5$ statistisch nicht signifikant.

4.3.3.2 Maximale CK- Werte:

Bei den mittels primärer Lysetherapie behandelten Patienten lagen die maximalen CK- Werte zwischen 0,6 und 369,8 $\mu\text{kat/l}$.

Der Mittelwert betrug $51,0 \pm 60,4$, der Median 31,5 $\mu\text{kat/l}$.

In der Gruppe der prähospital lysierten Patienten wurde der maximale Anstieg zwischen 0,6 und 281,8 $\mu\text{kat/l}$ gemessen.

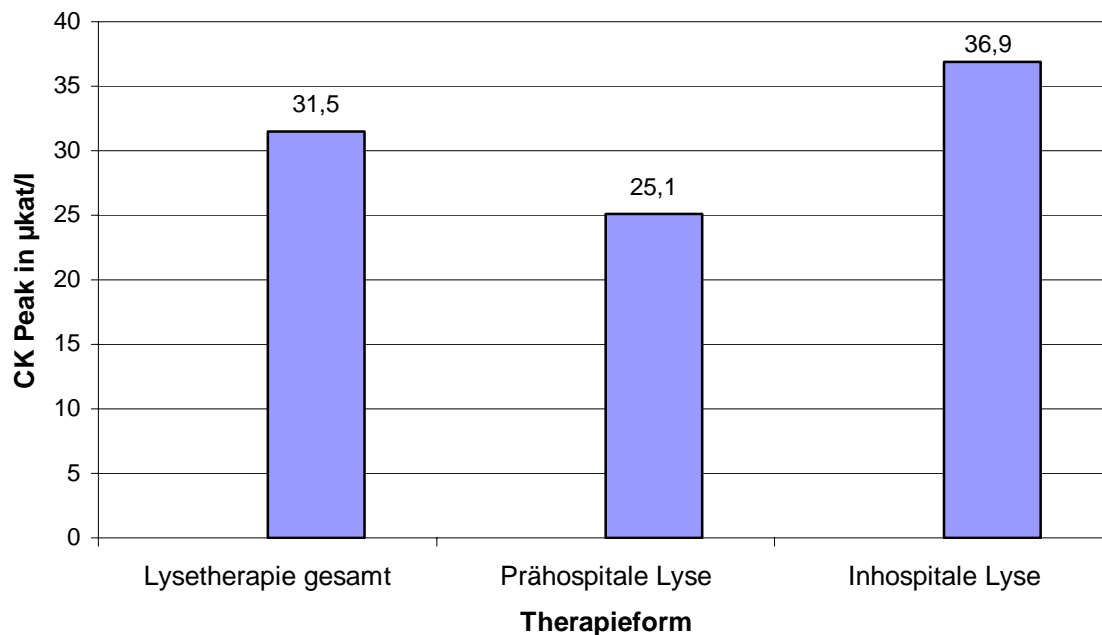
Der Mittelwert betrug $42,4 \pm 55,2$, der Median 25,1 $\mu\text{kat/l}$.

In der Gruppe der mittels inhospitaler Lysetherapie behandelten Patienten schwankte der CK- Peak zwischen 2,8 und 369,8 $\mu\text{kat/l}$.

Der Mittelwert betrug $57,6 \pm 63,7$, der Median 36,9.

Der Unterschied zwischen den maximalen CK – Werten der prä- und inhospital lysierten Patienten war mit $p = 0,17$ statistisch nicht signifikant.

Abbildung 2: CK- Peak (in $\mu\text{kat/l}$) der Lysepatienten im Median:



4.3.4 Initialer hämodynamischer Status:

4.3.4.1 Herzfrequenzen:

Bei den mittels primärer Lysetherapie behandelten Patienten lag die Herzfrequenz in der initialen Phase zwischen 0 und 157 bpm. Der Mittelwert betrug $73 \text{ bpm} \pm 28$, der Median 75 bpm.

In der Gruppe der prähospital lysierten Patienten schwankten die Herzfrequenzen von 0 - 157 bpm. Der Mittelwert betrug 70 ± 29 , der Median 71.

Bei den mittels inhospitaler Lysetherapie behandelten Patienten variierte die initiale Herzfrequenz von 0 - 140 bpm. Der Mittelwert betrug 76 ± 26 , der Median 77.

Der Unterschied der Herzfrequenz bei den prä- und inhospital lysierten Patienten war mit $p = 0,2$ statistisch nicht signifikant.

4.3.4.2 Blutdrücke:

Die systolischen Blutdruckwerte der primärer lysierten Patienten lagen zwischen 0 und 220 mmHg. Der Mittelwert betrug $126,4 \pm 47,6$, der Median 130.

Die zuerst gemessenen systolischen Blutdruckwerte bei den prähospital lysierten Patienten schwankten von 0 bis 180 mmHg. Der Mittelwert beträgt $113,1 \pm 50,6$, der Median betrug 130 mmHg.

In der Gruppe der mittels inhospitaler Lysetherapie behandelten Patienten reichten die initialen Werte von 0 bis 220 mmHg. Der Mittelwert betrug $135 \pm 43,4$, der Median betrug 130 mmHg.

Der Unterschied zwischen den prähospital lysierten Patienten und den inhospital lysierten Patienten war mit $p = 0,01$ statistisch signifikant.

4.3.4.3 Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SPO₂):

Bei den lysierten Patienten schwankte die initiale SPO₂ zwischen 50 und 100 %.

Der Mittelwert betrug $94,8 \pm 7,8$, der Median 97,0.

Bei den prähospital lysierten Patienten lagen die initial gemessenen SPO₂- Werte zwischen 50 und 100 %. Der Mittelwert betrug $94,1 \pm 9,6$, der Median 98.

Bei den inhospital lysierten Patienten lagen die SPO₂ Werte zwischen 60 und 100 %. Der Mittelwert betrug $95,4 \pm 5,8$, der Median 97,0.

Der Unterschied der initial gemessenen Sauerstoffsättigung zwischen den prä- und inhospital lysierten Patienten war mit $p = 0,4$ statistisch nicht signifikant.

4.3.4.4 Initialer kardiogener Schock:

27/129 (20,9 %) der mittels primärer Lysetherapie behandelten Patienten befanden sich gemäß der Definition initial im kardiogenen Schock.

In der Gruppe der prähospital lysierten waren 15/57 (26,3%), in der Gruppe der inhospital lysierten Patienten 12/72 (16,7%) initial hämodynamisch instabil.

Der Unterschied der Patienten im kardiogenen Schock zwischen prä- und inhospital lysierten Patienten war statistisch nicht signifikant.

4.3.4.5 Initiale kardio - pulmonale Reanimation:

Es wurden insgesamt 15/129 (11,6%) der Patienten initial kardio- pulmonal reanimiert. In der Gruppe der prähospital lysierten wurden 8/57 (14,0%), in der Gruppe der inhospital lysierten Patienten 7/72 (9,7%) reanimiert.

Bezüglich der Reanimationspflichtigkeit war der Unterschied zwischen den prä- und inhospital lysierten Patienten statistisch nicht signifikant.

4.3.4.6 Rhythmologische Komplikationen bei der Erstversorgung :

17/129 (13,2%) der Patienten wurden bei initial bestehendem Kammerflimmern defibriert. In der Gruppe der prähospital lysierten wurden 8/57 (14,0%), in der Gruppe der inhospital lysierten Patienten 9/72 (12,5%) bei Kammerflimmern defibriert.

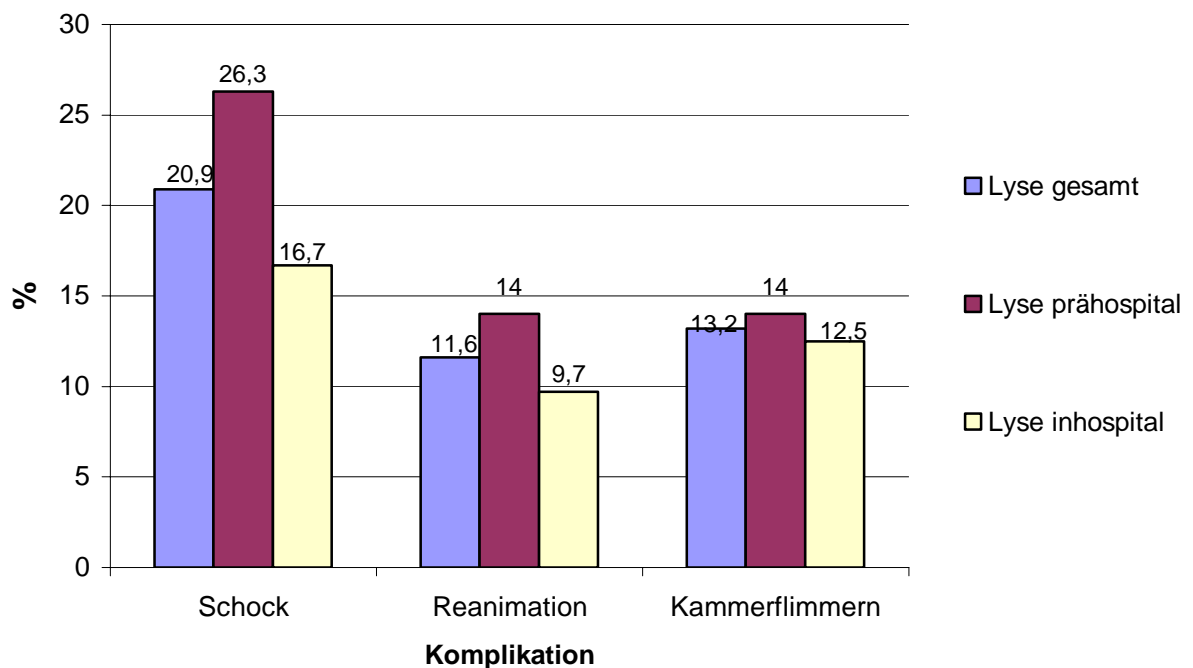
Der Unterschied bezüglich des Auftretens von Kammerflimmern zwischen prä- und inhospital lysierten Patienten war mit $p = 0,8$ statistisch nicht signifikant.

Bei 8/129 (6,2%) der Patienten kam es zu im Verlauf zu einer symptomatischen, höhergradigen Beeinträchtigung der atrio-ventrikulären Überleitung.

In der Gruppe der prähospital lysierten bei 1/57 (1,8%), in der Gruppe der inhospital lysierten bei 7/72 (9,7%) der Patienten.

Der Unterschied zwischen den prä- und inhospital lysierten Patienten war mit $p = 0,06$ statistisch nicht signifikant.

Abbildung 3: Komplikationen im Zuge der Erstversorgung in %:



4.3.5 Pharmakologische Basistherapie:

4.3.5.1 Acetylsalicylsäure:

Alle Patienten erhielten 500 mg Acetylsalicylsäure intravenös.

4.3.5.2 Heparin:

Alle Patienten erhielten eine Bolusinjektion von 5000 IE Heparin mit anschließender kontinuierlicher Dauerinfusion. Respektive dazu wurde gewichtsadaptiert niedermolekulares Heparin subkutan verabreicht.

4.3.5.3 Nitrate:

Je nach hämodynamischer Situation erhielten die Patienten Nitroglycerin als Dauerinfusion. Patienten im kardiogenen Schock erhielten keine Nitrattherapie.

4.3.5.4 Beta Blocker:

Bei 64/129 (49,6%) Patienten wurde je nach hämodynamischer Situation und Herzfrequenz zwischen 3 und 15 mg Metoprolol intravenös appliziert.

In der Gruppe der prähospital lysierten wurde bei 33/57 (57,9%), in der Gruppe der inhospital lysierten Patienten 31/72 (43,1%) Metoprolol appliziert.

Der Unterschied zwischen der Gruppe der prä- und inhospital lysierten Patienten war statistisch nicht signifikant.

4.3.6 Spezielle pharmakologische Therapie:

4.3.6.1 GP IIb/IIIa- Rezeptorantagonisten :

4.3.6.1.1 Abciximab:

Bei 111/129 (86,0%) Patienten wurde Abciximab zur Lyse kombiniert, bei 51/57 (89,5%) prä- und 60/72 (83,3%) inhospital. Der Unterschied zwischen prä- oder inhospitaler Gabe war statistisch nicht signifikant.

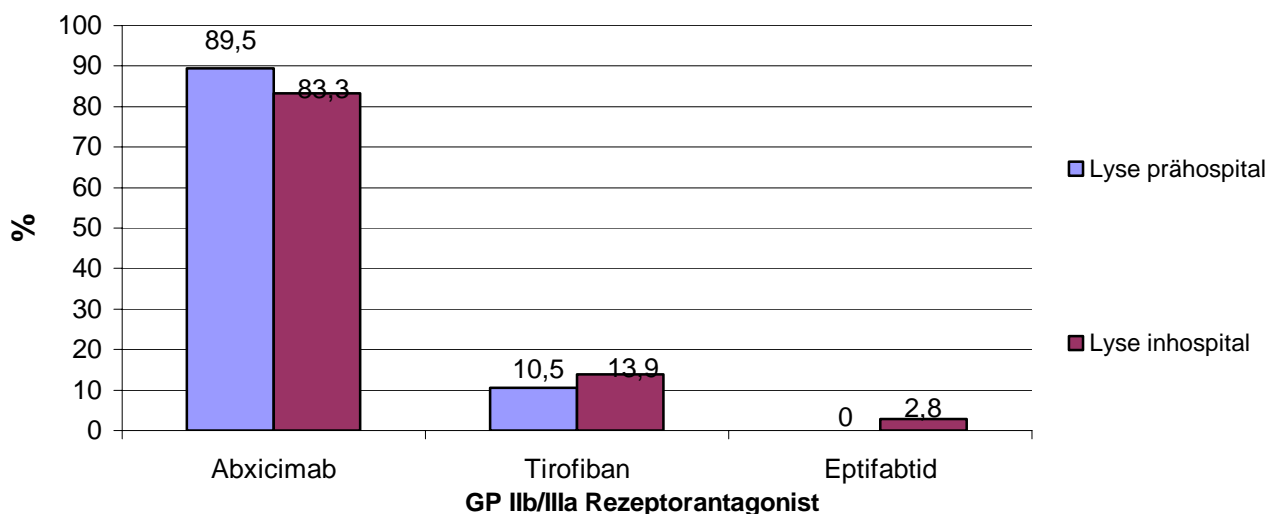
4.3.6.1.2 Tirofiban:

Tirofiban wurde bei 16/129 Patienten (12,4 %) appliziert, bei 6/57 (10,5%) prä- und 10/72 (13,9%) inhospital. Der Unterschied zwischen prä- und inhospital lysierten war statistisch nicht signifikant.

4.3.6.1.3 Eptifibatid:

2/129 (1,6%) der Patienten erhielten Eptifibatid, 0/57 (0%) prä- und 2/72 (2,8%) inhospital. Der Unterschied zwischen prä- und inhospital lysierten war statistisch nicht signifikant.

Abbildung 4: GP IIb/IIIa- Rezeptorantagonisten in % bei primärer Lysetherapie:



4.3.6.2 Lysetherapeutika:

4.3.6.2.1 Reteplase:

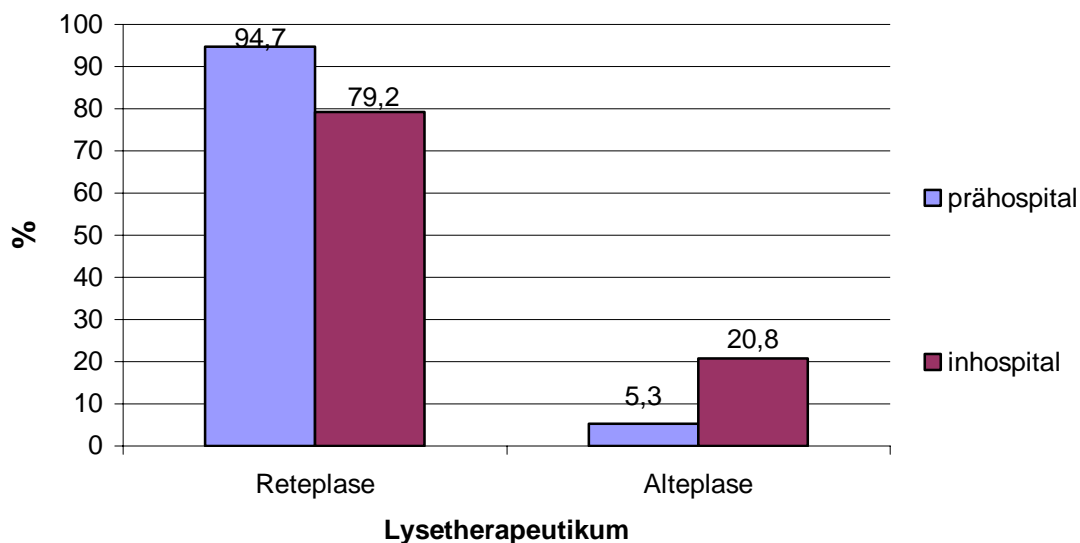
111/129 (86,0%) der Patienten, die einer thrombolytischen Therapie unterzogen wurden, erhielten Reteplase. Bei 54/57 (94,7%) wurde Reteplase prähospital, bei 57/72 (79,2%) inhospital appliziert.

4.3.6.2.2 Alteplase

18/129 (14,0%) erhielten Alteplase, davon 3/57 (5,3%) prähospital, 15/72 (20,8%) inhospital.

Der Unterschied zwischen der Gabe von Alteplase und Reteplase war mit $p < 0,00001$ statistisch signifikant.

Abbildung 5: Angewendete Lysetherapeutika in % und Applikationsort:



4.3.7 Ergebnisse der Herzkatheterdiagnostik:

Bei 126/129 (97,7%) Patienten wurde nach primärer Lysetherapie eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. In 3/129 (2,3%) Fällen erfolgte keine invasive Diagnostik und Therapie.

Eine Patientin wurde aufgrund einer intrazerebralen Blutung in Folge der Lysetherapie nicht untersucht. In einem anderen Fall wurde bei ausgeprägter Polymorbidität davon abgesehen. Aufgrund einer manifesten Hyperthyreose wurde bei der dritten Patientin von der, zur Untersuchung notwendigen, Exposition von jodhaltigem Kontrastmittel Abstand genommen.

Die primär durchgeführte Lysetherapie war in allen drei Fällen erfolgreich.

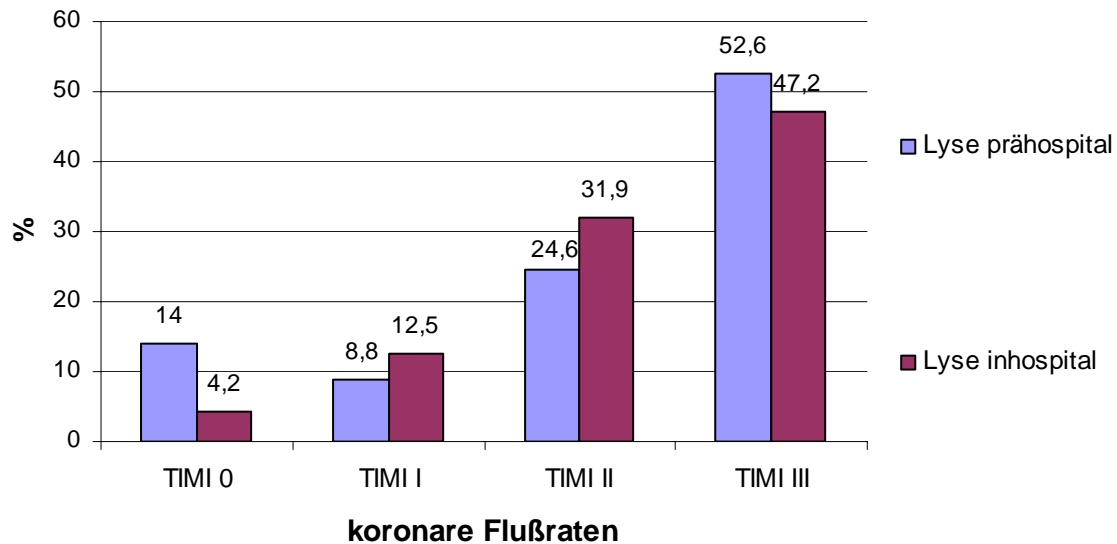
4.3.7.1 Ergebnisse der Koronarangiographien:

4.3.7.1.1 TIMI Flussraten:

Tabelle 3: TIMI Flussraten nach primärer Lysetherapie:

	TIMI 0	TIMI I	TIMI II	TIMI III	Kein HK
Lysetherapie gesamt	11/129 (8,5 %)	14/129 (10,9 %)	37/129 (28,7%)	64/129 (49,6%)	3/129 (2,3%)
Prähospitale Lyse	8/57 (14,0 %)	5/57 (8,8%)	14/57 (24,6%)	30/57 (52,6%)	0/57 (0%)
Inhospitale Lyse	3/72 (4,2%)	9/72 (12,5 %)	23/72 (31,9 %)	34/72 (47,2%)	3/72 (4,2%)

Abbildung 6: Graphische Darstellung der TIMI Flussraten in %:



4.3.7.1.1: Koronarbefunde:

Bei 3/129 (2,3%) Patienten wurde eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen. Bei zwei Patienten wurde eine koronare Vasospastik als Ursache des Infarktes, bei einem Patienten eine Koronarembolie vermutet.

Tabelle 4: Diagnose einer koronaren Herzerkrankung und Gefäßbeteiligung:

	KHK 1 GE	KHK 2 GE	KHK 3 GE	Kein HK	KHK 0
Lysetherapie gesamt	41/129 (31,8%)	39/129 (30,2)	43/129 (33,3%)	3/129 (2,3%)	3/129 (2,3%)
Lyse prähospital	22/57 (38,6%)	23/57 (40,4%)	11/57 (19,3%)	0/57 (0%)	1/157 (1,8%)
Lyse inhospital	19/72 (26,4%)	16/72 (22,2%)	32/72 (44,4%)	3/72 (4,2%)	2/72 (2,8%)

4.3.7.2 Ergebnisse der Lävokardiographien:

4.3.7.2.1. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF):

Die LVEF der lysierten Patienten lag zwischen 21 und 81 %.

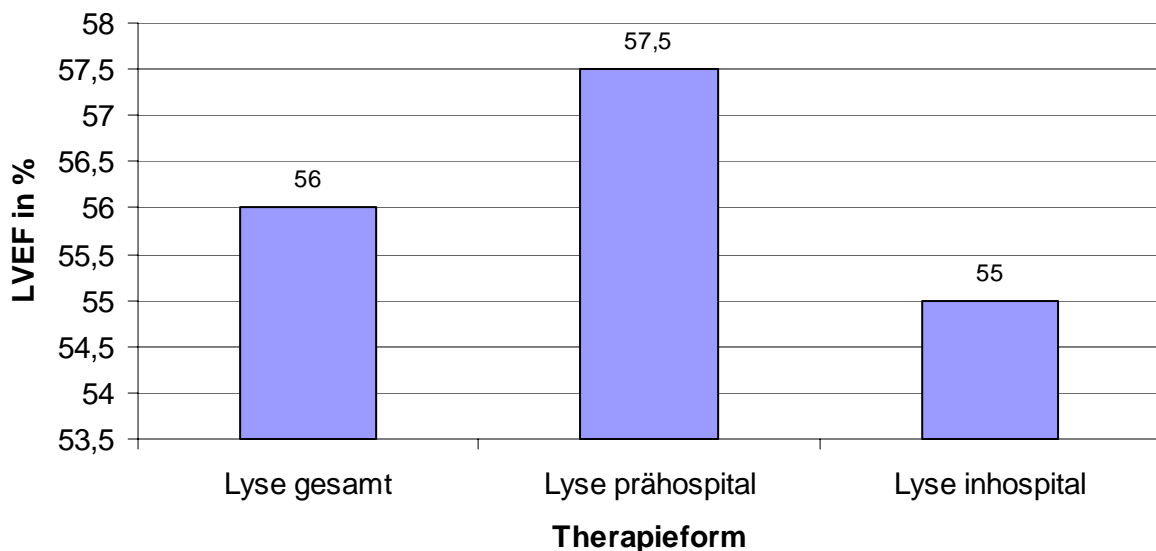
Der Mittelwert betrug $54,6 \pm 13,7$ der Median 56%.

In der Gruppe der prähospital lysierten Patienten lag die LVEF zwischen 26 und 81 %, der Mittelwert betrug $55,5 \pm 14,4$, der Median 57,5 %.

In der Gruppe der inhospital lysierten Patienten lag die LVEF zwischen 21 und 79 %, der Mittelwert betrug $54,2 \pm 13,9$, der Median 55 %.

Der Unterschied bezüglich der lävokardiographisch bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion war zwischen den mittels prä- und inhospital begonnener Lysetherapie war mit $p=0,6$ statistisch nicht signifikant.

Abbildung 7: LVEF (%) im Median im Gruppenvergleich:



4.3.8 Interventionen:

Bei 106/129 (82,2%) der primär lysierten Patienten wurde eine Intervention an der dem Infarkt zugrunde liegenden Stenose durchgeführt.

Bei insgesamt 23/129 (17,8%) der Patienten erfolgte keine Intervention.

Bei 3/129 (2,3%) wurde eine KHK ausgeschlossen, bei 3/129 (2,3%) erfolgte keine Herzkatheteruntersuchung, 9/129 (7,0%) wurden operativ revaskularisiert.

Bei 7 /129 (5,4%) bestanden unterkritische Stenosen. Bei 1/129 (0,8%) bestand kein sinnvoller interventioneller oder operativer Ansatz.

4.3.8.1 Primärstenting:

Eine primäre Stentimplantation im Infarktgefäß wurde bei insgesamt 52/129 (40,3%) der Patienten durchgeführt.

In der Gruppe der prähospital lysierten wurde bei 27/57 (47,4%) der Patienten primär gestentet, bei den inhospital lysierten bei 25/72 (34,7%) der Patienten.

4.3.8.2 PTCA:

Bei 19/129 (14,7%) der Patienten wurde die dem Infarkt zugrunde liegende Stenose mittels Ballondilatation (PTCA) behandelt.

Bei 6/57 (10,5%) der Patienten aus der prähospital lysierten Gruppe und bei 13/72 (18,1%) aus der Gruppe der inhospital lysierten Patienten erfolgte eine oder mehrere PTCA's .

4.3.8.3 PTCA und Stentimplantation:

Bei 35/129 (27,1%) der Patienten wurde nach primärer PTCA ein Stent implantiert. Mittels dieses Interventionstyps wurden 18/57 (31,6%) der Patienten aus der prähospital lysierten Gruppe und 17/72 (23,6%) aus der Gruppe der inhospital lysierten Patienten behandelt.

4.3.8.4 Zusätzliche Interventionen:

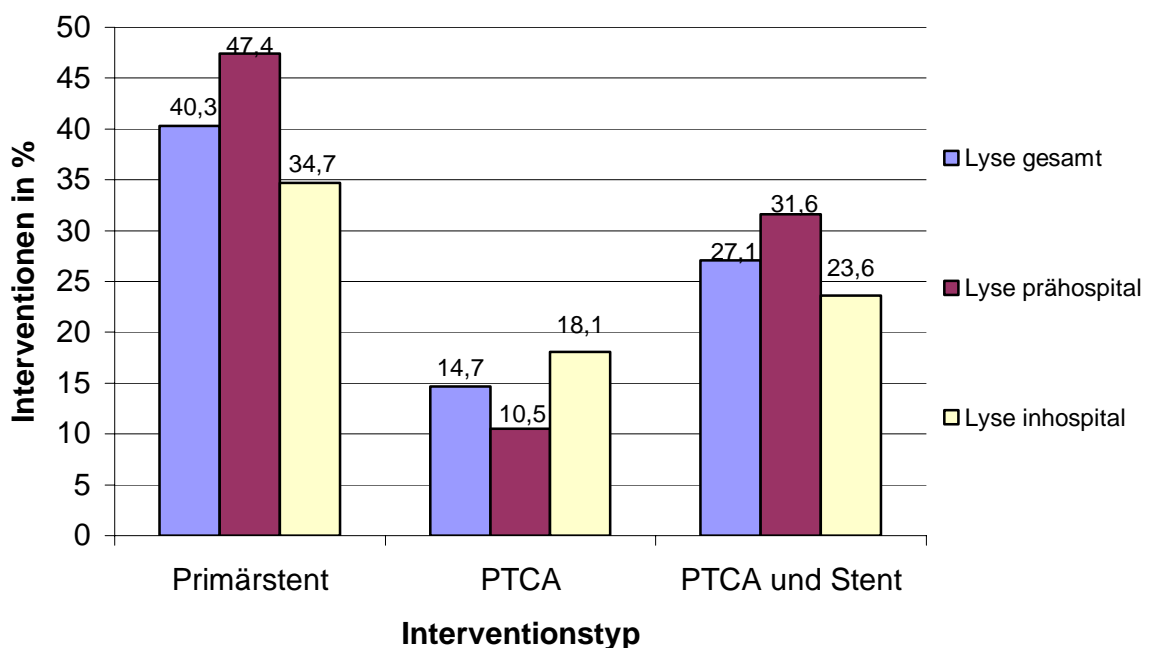
Es wurde bei 8/129 (6,2%) Patienten eine Rekanalisationen vorgenommen.

Bei 44/129 (34,1%) der Patienten wurde in einer Sitzung zusätzlich zum Infarktgefäß eine weitere hochgradige Stenose an einem anderen Gefäß interveniert.

4.3.8.5 ad OP:

9/129 (7,0%) der Patienten wurden aufgrund von hochgradigen Koronarstenosen zur operativen Revaskularisation vorbereitet und in ein kardiochirurgisches Zentrum verlegt, oder es wurde die Operation empfohlen. Eine Patientin wurde aufgrund eines protahierten kardiogenen Schocks bei koronarer Vasospastik nach IABP Implantation zur Implantation eines linksventrikulären Assist - Systems in ein kardiochirurgisches Zentrum verlegt.

Abbildung 8: Interventionen in % im Gruppenvergleich:



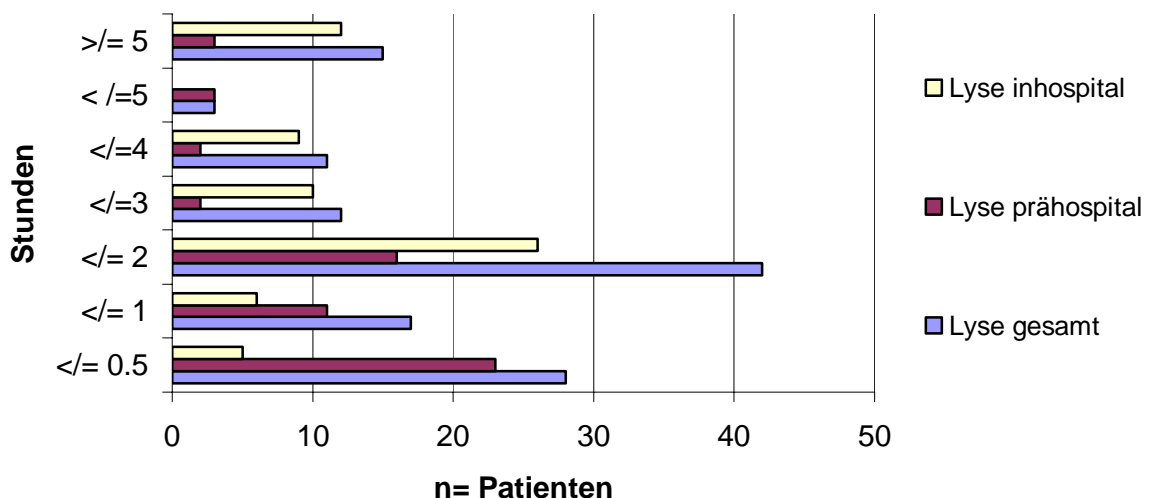
4.3.9 Zeitverläufe:

4.3.9.1 Zeitintervalle Symptombeginn bis zur Lysetherapie:

Eine primäre Lysetherapie wurde zwischen 0,15 und 20,0 Stunden nach dem Auftreten erster Symptome durchgeführt. Der Mittelwert betrug $2,25 \pm 0,1$ Stunden, der Median lag bei 1, 30 Stunden. Die Differenz zwischen den ersten Symptomen und der Lysetherapie betrug bei den prähospital lysierten Patienten 0,15 bis 11,45 Stunden, der Mittelwert $1,37 \pm 0,08$ der Median 1,0 Stunde. In der Gruppe der inhospital lysierten lag diese Zeitspanne zwischen 0,26 und 20,0 Stunden, der Mittelwert betrug $3,10 \pm 0,1$, der Median lag bei 2,0 Stunden. Der Unterschied zwischen prä- und inhospital lysierten war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

Bei den 35/57 (61,4%) der Patienten bei denen trotz Erstversorgung durch den Notarzt keine prähospital Lyse erfolgte betrug der Zeitverlust bis zum Lysebeginn bei Klinikankunft zwischen 0,05 und 3,04 Stunden, im Median 43 Minuten.

Abbildung 9: Zeit in Stunden vom Beginn erster Symptome der Patienten in absoluten Zahlen bis zum Einsetzten der thrombolytischen Therapie im Gruppenvergleich:



4.3.9.2 Zeitintervalle Symptombeginn bis zur Herzkatheteruntersuchung:

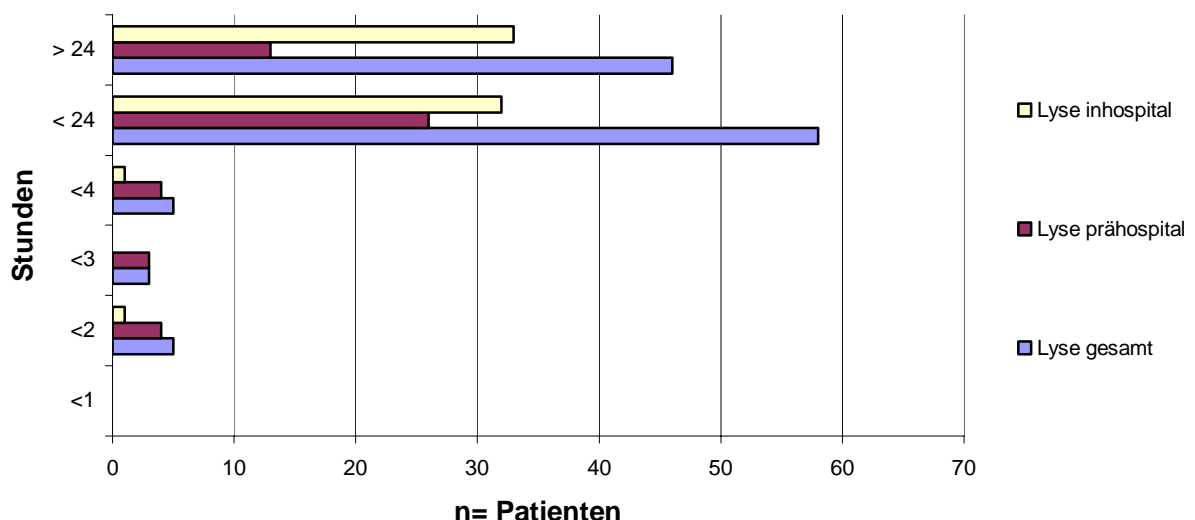
Die Zeit zwischen dem Beginn erster Beschwerden bis zur Durchführung der Herzkatheteruntersuchung nach primärer Lysetherapie lag zwischen 1,30 und 671,05 Stunden, der Mittelwert betrug $35,40 \pm 3,1$, der Median 15,30 Stunden.

In der Gruppe der prähospital lysierten Patienten wurde nach 1,30 bis 218,50 Stunden eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, der Mittelwert betrug $19,53 \pm 1,4$ Stunden, der Median 6,29 Stunden.

In der Gruppe der Patienten, bei denen im Krankenhaus eine primäre Lysetherapie angewandt wurde lag dieses Zeitfenster zwischen 2,20 und 671,05 Stunden, der Mittelwert betrug $48,25 \pm 3,9$, der Median 20,55 Stunden.

Der zeitliche Unterschied bis zum Beginn der Therapie zwischen den beiden Gruppen erreichte mit $p = 0,03$ statistische Signifikanz.

Abbildung 10: Zeit in Stunden von Symptombeginn der Patienten in absoluten Zahlen bis zum Beginn der Herzkatheteruntersuchung:



4.3.9.3 Zeitnahe Herzkatheteruntersuchungen nach erfolgreicher Lysetherapie:

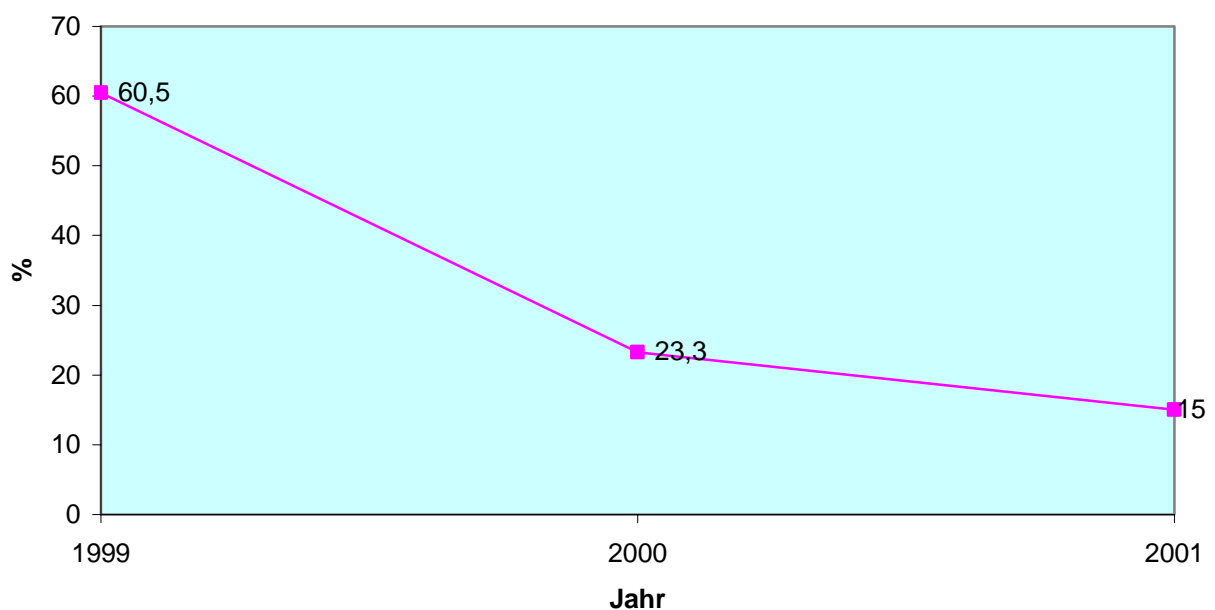
Bei 84/129 (65,1%) der Patienten erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach der primären Lysetherapie eine Herzkatheteruntersuchung.

In 42/129 (32,6%) Fällen wurde die Untersuchung später als im Konzept angestrebt vorgenommen. Bei 3/129 (2,3%) Patienten wurde keine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Nach Betrachtung dieser, auf die einzelnen Jahre des Beobachtungszeitraumes gegliedert, ergibt sich eine stetige Abnahme der verspäteten Untersuchungen über den Zeitverlauf.

Im Jahr 1999 fanden definitionsgemäß 26/43 (60,5%) verspätet statt.

In den Jahren 2000 wurden 10/43 (23,3%) und 2001 6/40 (15,0%) der Untersuchungen später als angestrebt durchgeführt.

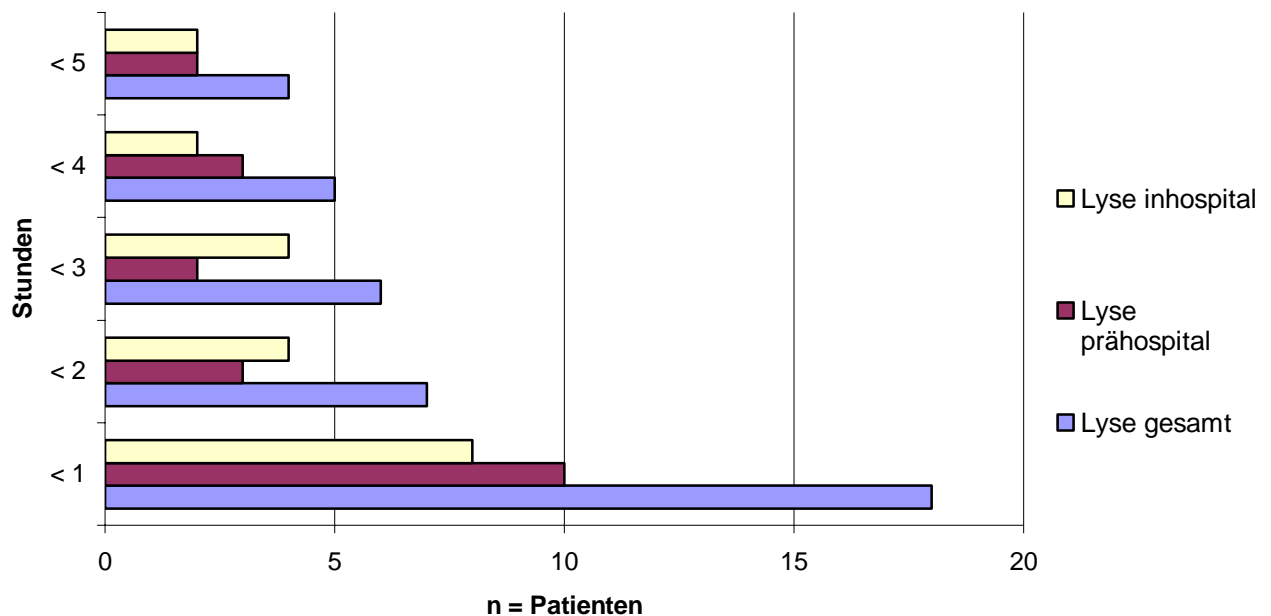
Abbildung 11: Verspätete Katheteruntersuchungen in %



4.3.9.4 Notfallmäßige Herzkatheteruntersuchung nach erfolgloser Lysetherapie:

In 21/129 (16,3%) Fällen war eine Stunde nach Beginn der Lysetherapie bei persistierenden ST -Hebungen und anhaltenden eine Rescue- Intervention indiziert. Bei 19/21 (90,5%) dieser Patienten wurde eine Intervention an der dem Infarkt zugrunde liegenden Stenose durchgeführt. 2/21 (9,5%) wurden sofort zur operativen Revaskularisation in ein kardiochirurgisches Zentrum verlegt.

Abbildung 12: Zeit in Stunden von Lysebeginn bis zur Notfall- und zeitnahen Katheteruntersuchung in absoluten Zahlen:



4.3.10 Komplikationen periinterventionell und im Verlauf:

4.3.10.1 Infarktassoziierte Komplikationen:

4.3.10.1.1 Rhythmologisch:

Bei 8/129 (6,2%) der Patienten kam es im Verlauf zu Kammerflimmern mit der Notwendigkeit zur Defibrillation. Davon waren 5/57 (8,8%) in der Gruppe der prähospital lysierten, 3/72 (4,2%) in der Gruppe der inhospital lysierten Patienten. Bei 2/129 (1,6%) der Patienten ereignete sich eine ventrikuläre Tachykardie, bei 1/72 (1,4%) in der Gruppe der prähospital lysierten und bei 1/57 (1,8%) bei den inhospital lysierten Patienten. In der Gruppe der prähospital lysierten kam es bei 1/57 (1,8%) Patienten zu einer ausgeprägten Epistaxis. Bei der Anlage einer Tamponade kam es zur vagal induzierten Asystolie. In 5/129 (3,9 %) Fällen kam es zu hämodynamisch wirksamen Bradykardien. 3/57 (5,3%) waren davon in der Gruppe der prähospital lysierten und 2/72 (2,8%) in der Gruppe der inhospital lysierten Patienten. 3/129 (2,3%) der Patienten benötigten einen temporären Schrittmacher.

4.3.10.1.2 Kardiogener Schock:

Bei den mittels Lysetherapie behandelten waren während der Herzkatheteruntersuchung 18/129 (14,0%) im kardiogenen Schock. Davon 9/57 (15,8%) bei den prähospital lysierten und 9/72 (12,5%) bei den inhospital lysierten Patienten. 17/18 (94,4%) waren bereits bei Ankunft kreislaufinstabil, ein Patient aus der Gruppe der inhospital lysierten Patienten kam während der Untersuchung in den kardiogenen Schock.

4.10.1.3 Implantationen einer intraaortalen Ballongegenpulsationspumpe:

Bei 16/129 (12,4%) der mittels primärer Lysetherapie behandelten Patienten wurde eine IABP zur hämodynamischen Unterstützung implantiert. Bei den prähospital lysierten in 7/57 (12,3%) Fällen und bei den inhospital lysierten Patienten in 9/72 (12,5%) Fällen.

4.10.1.4 Reanimationen während der Herzkatheteruntersuchung:

16/129 (12,4%) in der Gruppe der mittels Lyse therapierten wurden periinterventionell reanimiert, davon 9/57 (15,8%) in der Gruppe der prähospital lysierten und 7/72 (9,7%) der inhospital lysierten Patienten.

12/129 (9,3%) von diesen waren bereits bei Ankunft in der Klinik reanimationspflichtig und blieben es bis zur Untersuchung. Davon 7/57 (12,3%) der prä- und 5/72 (6,9%) in der Gruppe der inhospital lysierten.

3/129 (2,3%) der Patienten erlitten nach prolongierter Reanimation einen hypoxischen Hirnschaden. Davon bei 1/57 (1,8%) in der mittels prähospitaler Lyse therapierten Patienten und bei 2/72 (2,8%) der inhospital lysierten Patienten.

4.10.1.5 Strukturelle infarktassoziierte Myokardschäden:

Bei einer Patientin in der Gruppe der mittels prähospitaler Lysetherapie behandelten Patienten kam es zu einem ausgedehnten Infarkt bedingten Ventrikel Septum Defekt. Es wurde mittels IABP Implantation zunächst eine Stabilisierung erreicht. Die Patientin starb dennoch im protahierten kardiogenen Schock.

4.3.10.2 Nicht primär infarktassoziierte Komplikationen:

4.3.10.2.1 Major Adverse Cardiac Events (MACE):

Bei einer Patientin kam es in Folge der Kombinationslyse (Abciximab und rt-PA) zu einer intrazerebralen Blutung links occipito - temporal. Aufgrund dessen erfolgte keine Herzkatheteruntersuchung. Die Patientin konnte nach zehn Tagen ohne neurologisches Defizit entlassen werden.

Bei einem Patienten kam es postinterventionell zu einer transfusionsbedürftigen Einblutung in die Leiste, es wurden zwei Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Der weitere Verlauf war komplikationslos.

4.3.11 Krankenhausverweildauer:

4.3.11.1 Intensivstation:

108/129 (83,7%) der Patienten in der Gruppe der mittels Lysetherapie behandelten Patienten wurden auf der Intensivstation behandelt.

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation der mittels primärer Lysetherapie behandelten Patienten betrug von 0 bis 49,1 Tage.

Der Mittelwert betrug $2,4 \pm 12,8$ Tage, der Median lag bei 1,0.

In der Gruppe der prähospital lysierten wurden 43/57 (75,4%) der Patienten auf der Intensivstation behandelt. Die Aufenthaltsdauer betrug von 0 bis 26,3 Tagen.

Der Mittelwert betrug $1,9 \text{ Tage} \pm 3,9$, der Median lag bei 0,8.

65/72 (90,3%) der inhospital lysierten Patienten wurden auf der Intensivstation behandelt. In dieser Gruppe lag die Aufenthaltsdauer zwischen 0 und 49,1 Tagen, der Mittelwert betrug $2,8 \pm 6,6$, der Median lag bei 1,2.

Der Differenz der Behandlungstage auf der Intensivstation zwischen prä- und inhospital lysierten Patienten war mit $p = 0,35$ statistisch nicht signifikant.

4.3.11.2 Normalstation:

Die Aufenthaltsdauer auf der Normalstation lag zwischen 0 und 19,8 Tagen, der Mittelwert betrug $6,2 \pm 4,1$, der Median 5,7.

In der Gruppe der prähospital lysierten Patienten lag die Aufenthaltsdauer auf der Normalstation zwischen 0 und 19,0 Tagen.

Der Mittelwert betrug $5,3 \pm 3,6$, der Median 4,4.

In der Gruppe der inhospital lysierten lag die Aufenthaltsdauer auf der Normalstation zwischen 0 und 19,8 Tagen. Der Mittelwert betrug $6,9 \pm 4,4$, der Median 6,1.

Der Unterschied zwischen prä- und inhospital lysierten Patienten bezüglich der Aufenthaltsdauer auf der Normalstation war mit $p = 0,02$ statistisch signifikant.

4.3.11.3 Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus:

Die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus der mittels Lysetherapie behandelten Patienten lag zwischen 0,1 und 49,1 Tagen.

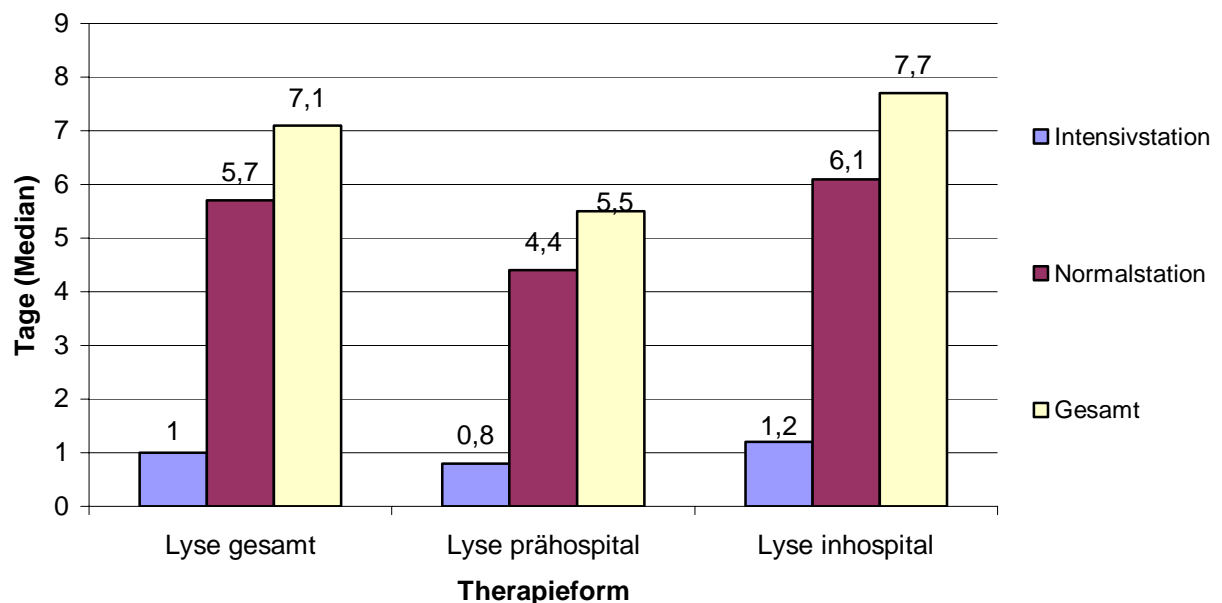
Der Mittelwert betrug $8,3 \pm 6,6$ Tage, der Median 7,1.

In der Gruppe der prähospital lysierten Patienten lag diese Zeit zwischen 0,3 und 26,3 Tagen, der Mittelwert betrug $6,8 \pm 4,7$ Tage, der Median 5,5.

In der Gruppe der inhospital lysierten lag die Verweildauer zwischen 0,1 und 49,1 Tagen. Der Mittelwert betrug $9,5 \pm 7,6$, der Median 7,7.

Der Unterschied bezüglich der Krankenhausverweildauer war mit $p = 0,02$ statistisch signifikant.

Abbildung 13: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen im Median nach Gruppen aufgeschlüsselt:



4.3.12 Follow up:

4.3.12.1 Mortalität im Krankenhaus:

12/129 (9,3%) der Patienten der mittels Lysetherapie behandelten Patienten verstarben im Krankenhaus.

In der Gruppe der prähospital lysierten 7/57 (12,3%), in der Gruppe der inhospital lysierten 5/72 (6,9%) der Patienten. Der Unterschied zwischen prä- und inhospital lysierten Patienten war statistisch nicht signifikant.

10/12 verstorbenen Patienten, davon 5/57 (8,8%) aus der Gruppe der prähospital lysierten und 5/72 (6,9%) aus der Gruppe der inhospital lysierten Patienten, waren bei Ankunft im Krankenhaus bereits kreislaufinstabil oder reanimationspflichtig. 2/102 (2,0%) initial hämodynamisch stabile Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes.

4.3.12.2 Mortalität nach dreißig Tagen:

Für die Mortalität nach 30 Tagen erreichten alle Patienten das Follow up.

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Infarkt verstarb 1/117 (0,9%) der lebend aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten. Diese Patientin war inhospital lysiert worden. Insgesamt überlebten 13/129 (10,1%) die ersten dreißig Tage nach Klinikentlassung nicht.

Der Unterschied zwischen den prähospital lysierten war mit 7/57 (12,3%) versus 6/72 (8,3%) war statistisch nicht signifikant. Die Mortalität der hämodynamisch stabilen Patienten betrug nach 30 Tagen 2,9%.

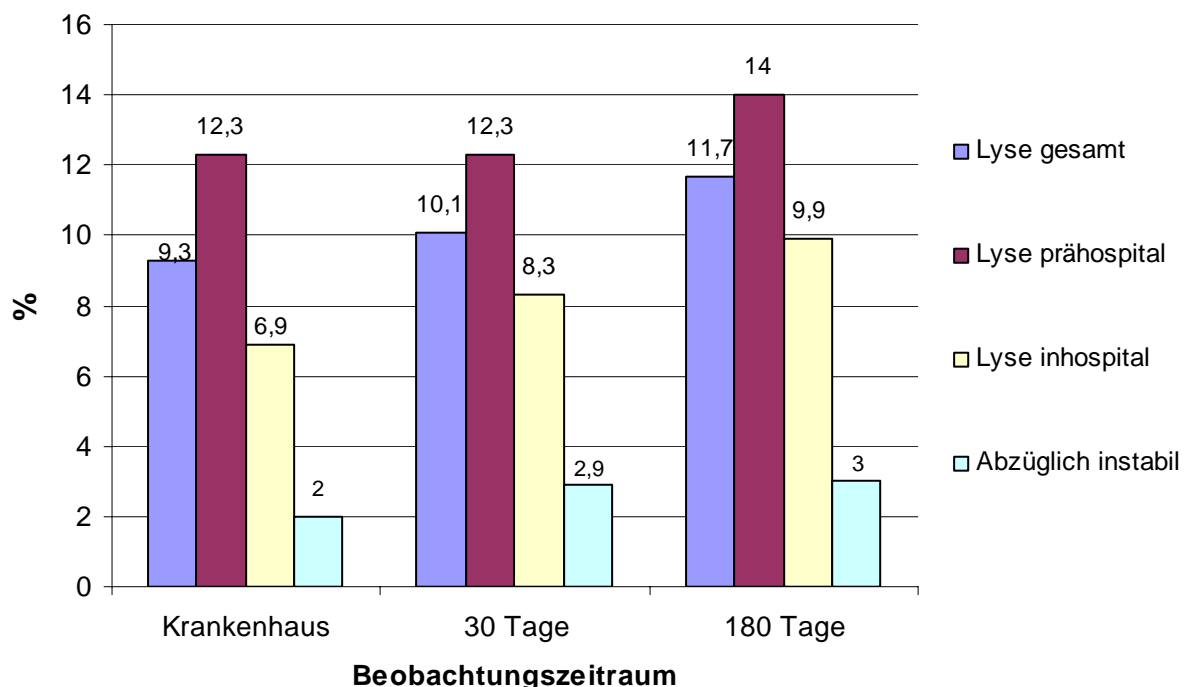
4.3.12.3 Mortalität nach sechs Monaten:

Es konnte für 128/129 (99,2%) Patienten ein Follow up von 180 Tagen erhoben werden. Eine der inhospital lysierten Patienten konnte nach 180 Tagen nicht kontaktiert werden. 15/128 (11,7%) der mittels Lysetherapie therapierten Patienten starben innerhalb von 180 Tagen nach dem Infarkt.

Der Unterschied zwischen den prähospital lysierten Patienten war mit 8/57 (14,0%) versus 7/71 (9,9%) bei den inhospital lysierten statistisch nicht signifikant.

Die Sterblichkeit, abzüglich der von Beginn an instabilen Patienten, betrug 3/101 (3,0%).

Abbildung 14: Mortalität in % im Gruppenüberblick:



4.4 Ergebnisse primärer Herzkatheter:

4.4.1 Patienten:

218/347 (62,8%) der Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurden primär einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt.

4.4.2 Demographische Daten:

4.4.2.1 Alter:

Das Alter der mittels Akut- HK behandelten Patienten variierte zwischen 26 und 92 Jahren. Der Mittelwert in dieser Gruppe betrug 61 ± 13 Jahre, der Median 63 Jahre.

4.4.2.2 Geschlechter:

In der Gruppe der mittels Akut – Herzkatheter therapierten Patienten waren 66/218 (30,3%) weiblich, 152/218 (69,7%) männlich.

4.4.3 Infarktlokalisierung im EKG:

116/218 (53,2%) der Patienten erlitten einen Vorderwandinfarkt, 102/218 (46,8%) einen Hinterwandinfarkt.

4.4.4 Enzymatischer Infarktnachweis:

4.4.4.1 Initiale CK- Werte:

Die initialen CK- Werte lagen zwischen 0,6 und 55,9 $\mu\text{kat/l}$. Der Mittelwert betrug $7,8 \pm 9,6$, der Median 3,7 $\mu\text{kat/l}$.

4.4.4.2 Maximale CK- Werte:

Die maximalen CK- Werte lagen zwischen 1,1 und 155,1 $\mu\text{kat/l}$. Der Mittelwert betrug $32,7 \pm 30,2$, der Median 24,6 $\mu\text{kat/l}$.

4.4.5 Initialer hämodynamischer Status:

4.4.5.1 Herzfrequenzen:

Die Herzfrequenzen variierten von Asystolie bis 170 bpm. Der Mittelwert betrug $78,4 \text{ bpm} \pm 27,4$, der Median betrug 80 bpm.

4.4.5.2 Blutdrücke:

Die initial gemessenen Blutdruckwerte reichten von 0 bis 250 mmHg systolisch. Der Mittelwert betrug $130,4 \pm 46,0$, der Median 130 mmHg.

4.4.5.3 Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung:

Die initial pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffkonzentration reichte bei den Patienten die mittels Akut- Katheter behandelt wurden von 0 bis 100 %.

Der Mittelwert betrug $94,0 \pm 12,6$, % der Median lag bei 97%.

4.4.6 Kardiogener Schock:

36/218 (16,5%) der Patienten waren initial im kardiogenen Schock.

4.4.7 Rhythmologische Komplikationen

4.4.7.1 Kammerflimmern und Defibrillation:

Bei 14/218 (6,4%) der Patienten lag bei der Erstversorgung Kammerflimmern vor. Es bestand die Notwendigkeit zur Defibrillation.

4.4.7.2 Symptomatische Bradykardien:

In 3/218 Fällen (1,4%) kam es zu einer symptomatischen Sinusbradykardie.

Bei 9/218 Patienten (4,1%) bestand eine symptomatische, höhergradige AV-Blockierung.

4.4.8 Kardio - Pulmonale Reanimationen:

Kardio- pulmonal reanimiert wurden initial 18/218 (8,3%) Patienten.

4.4.9 Pharmakologische Basistherapie:

4.4.9.1 Acetylsalicylsäure:

Alle Patienten erhielten 500 mg Acetylsalicylsäure.

4.4.9.2 Heparin:

Alle Patienten erhielten 5000 IE Heparin intravenös und eine anschließende Dauerinfusion, respektive dazu niedermolekulares Heparin gewichtsadaptiert subkutan.

4.4.9.3 Nitrate:

Abhängig von der hämodynamischen Situation wurde Nitroglycerin intravenös oder sublingual appliziert

4.4.9.4 Betarezeptoren - Blocker:

109/218 Patienten (50,0 %) erhielten je nach hämodynamischer Situation zwischen 5 und 15 mg Metoprolol intravenös.

4.4.10 Spezielle Pharmakologische Therapie:

4.4.10.1 GP IIb/IIIa - Rezeptorantagonisten bei primär interventioneller Therapie:

174/218 (79,8%) der Patienten erhielten GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten.

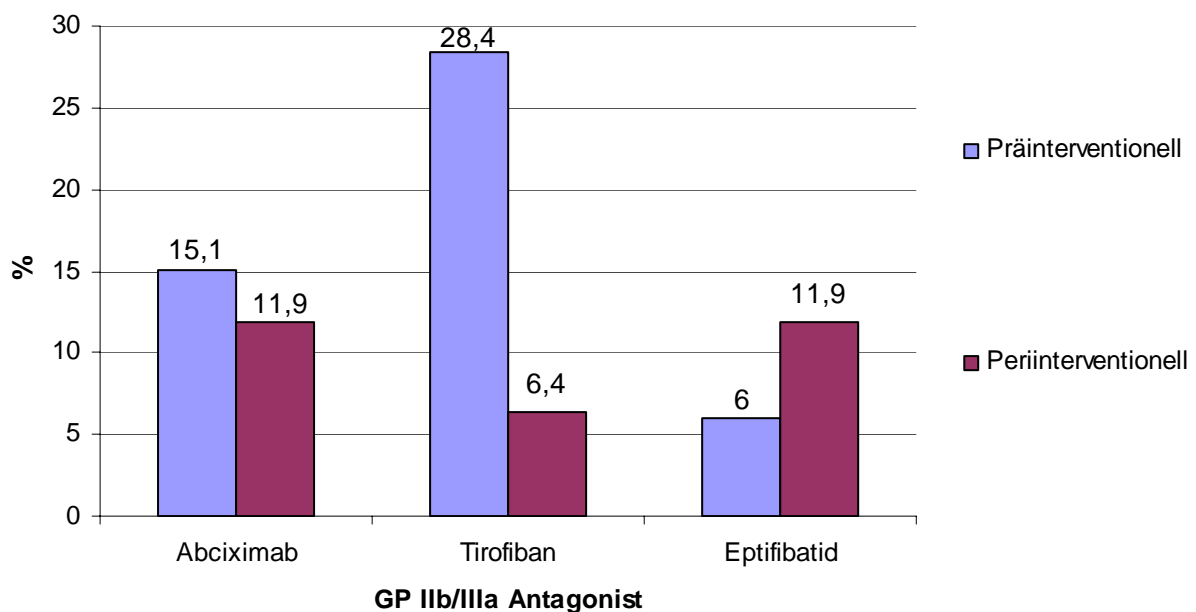
Bei 108/218 (49,5%) der Patienten wurde eine Therapie mit GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten bereits präinterventionell begonnen.

Es erhielten von diesen 33/218 (15,1%) Abciximab, 62/218 (28,4%) Tirofiban und 13/218 (6,0%) Eptifibatide.

66/218 (30,3%) der Patienten erhielten periinterventionell GP IIb/IIIa - Rezeptorantagonisten.

26/218 (11,9%) wurden mit Abciximab, 14/218 (6,4%) mit Tirofiban und 26/218 (11,9%) mit Eptifibatide behandelt.

Abbildung 15: Prä- und periinterventionell verwendete GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten in Prozent:



Ergebnisse der Herzkatheterdiagnostik:

4.4.11.1 Ergebnisse der Koronarangiographien:

4.4.11.1.1 TIMI Flussraten:

Die Angaben der TIMI Flussraten geben die präinterventionellen Befunde wieder.

Tabelle 5 TIMI Flussraten:

	TIMI 0	TIMI I	TIMI II	TIMI III
n= Patienten	116/218	21/218	28/218	53/218
%	53,2%	9,6%	12,8 %	24,3%

4.4.11.1.2 Koronarbefunde:

Eine koronare Herzerkrankung wurde bei 7/218 (3,2%) Patienten als Ursache des Infarktes ausgeschlossen. In 4/218 (1,8%) Fällen wurde eine koronare Endotheldysfunktion mit konsekutiver Vasospastik diagnostiziert. Bei 2/218 (0,9%) Patienten kam es durch eine Koronarembolie bei persistierenden Foramina ovalia zum Myokardinfarkt. In einem Fall (0,5%) konnte der Pathomechanismus nicht geklärt werden.

Tabelle 6: Diagnose koronare Herzerkrankung und Gefäßbeteiligung

	Koronare Eingefäß- erkrankung	Koronare Zweigefäß- erkrankung	Koronare Dreigefäß- erkrankung	Keine relevanten Stenosen	Kein Herz- katheter
n=	51/218	66/218	94/218	7/218	0
Patienten	(23,4%)	(30,3%)	43,1%)	(3,2%)	(0%)

4.4.11.2 Ergebnisse der Lävokardiographien:

4.4.11.2.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion:

Die Werte der linksventrikulären Ejektionsfraktionen variierten zwischen 11 und 85 %. Der Mittelwert betrug $48,4 \% \pm 15,5$, der Median lag bei 50,0 %.

4.4.11.3 Interventionen:

Bei 187/218 (85,8%) der Patienten wurde im Anschluss an die Diagnostik eine sofortige interventionelle Therapie der dem Infarkt zugrunde liegenden, und gegebenenfalls weiteren hochgradiger Stenosen, durchgeführt.

Bei 8/218 (3,7%) der Patienten erfolgte die interventionelle Therapie des Infarktgefäßes aufgrund von hoher intrakoronarer Thrombuslast in einer zweiten Sitzung im Intervall.

Bei 23/218 (10,6%) Patienten, inklusive der mit operationsbedürftigen Befunden, erfolgte keine interventionelle Therapie. Bei 7/218 (3,2%) wurde eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen, davon bestand bei 4/218 (1,8%) Patienten eine koronare Vasospastik, bei 2/218 (0,9%) der Verdacht auf eine paradoxe Embolie und bei 1/218 (0,5%) blieb der Pathomechanismus unklar. 10/218 (4,6%) hatten eine primäre OP Indikation, 4/218 (1,8%) hatten unterkritische Stenosen, bei 1/218 (0,5%) ergab sich bei polymorbider Patientin kein sinnvoller interventioneller Ansatz, bei 1/218 (0,5%) wurde nur eine intrakoronare Lyse durchgeführt.

4.4.11.3.1 Rekanalisationen:

Eine Rekanalisation des Infarktgefäßes erfolgte in 96/218 (44,0%) Fällen. Bei 91/218 (41,7%) als zusätzliche, in 5/218 (2,3%) als alleinige Maßnahme.

4.4.11.3.2 Primärstenting:

Eine primäre Stentimplantation wurde in 70/218 (32,1%) Fällen vorgenommen.

4.4.11.3.3 PTCA:

Bei 38/218 (17,4%) der Patienten wurde eine alleinige PTCA durchgeführt.

4.11.3.4 PTCA und Stent:

Bei 74/218 (33,9%) der Patienten wurde eine PTCA mit nachfolgender Stentimplantation durchgeführt.

4.11.3.5 Zusätzliche Interventionen:

In 56/218 (25,7%) Fällen erfolgten mindestens eine weitere Intervention an einer Stenose zusätzlich zu der des Infarktgefäßes.

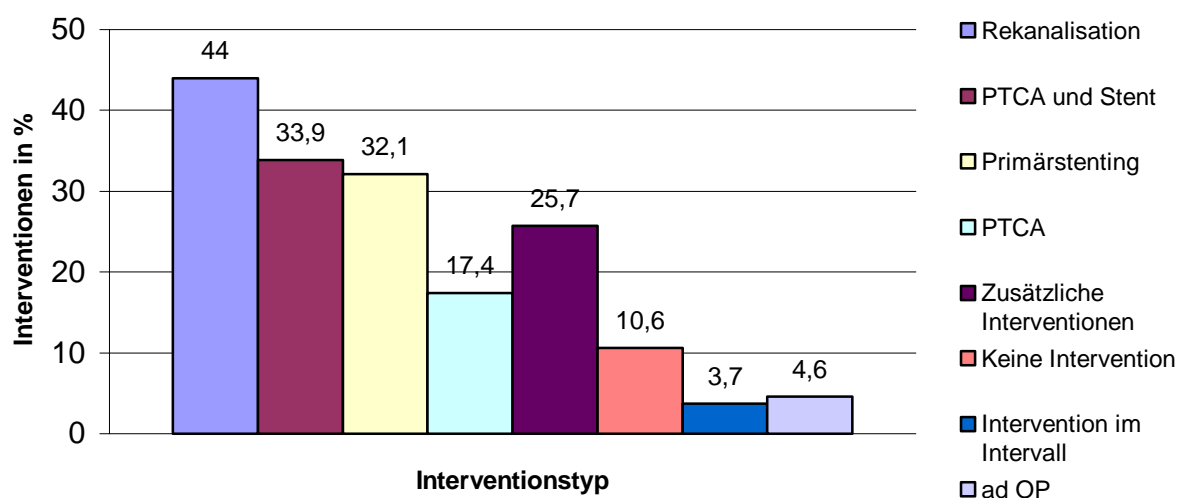
4.11.3.6 Weitere Therapien:

Bei 15/218 (6,9%) Patienten wurde eine intrakoronare Lyse durchgeführt, in einem Fall thrombotisches Material vor der Intervention abgesaugt. Bei zwei Patienten wurde Abciximab intracoronar verabreicht. In einem Fall erfolgte eine Rotablation.

4.11.3.7 Ad OP :

10/218 (4,6%) der Patienten wurden ohne Intervention der operativen Revaskularisation zugeführt.

Abbildung 16: Maßnahmen und Interventionen in % :



4.4.12 Zeitverläufe bis zum Beginn der Herzkatheteruntersuchung:

4.4.12.1 **Symptombeginn bis zur Herzkatheteruntersuchung:**

Die Zeit von Beginn der Symptome bis zur Herzkatheteruntersuchung lag zwischen 20 Minuten und 219 Stunden 20 Minuten. Der Mittelwert betrug 10 Stunden und 10 Minuten $\pm 16,4$, der Median 7 Stunden und 10 Minuten.

4.4.12.2 **Symptombeginn bis zur Diagnosestellung:**

Die Zeit von Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung, lag zwischen einer Minute und 24 Stunden und 10 Minuten. Der Mittelwert betrug 3 Stunden 59 Minuten $\pm 4,4$, der Median 2 Stunden 7 Minuten.

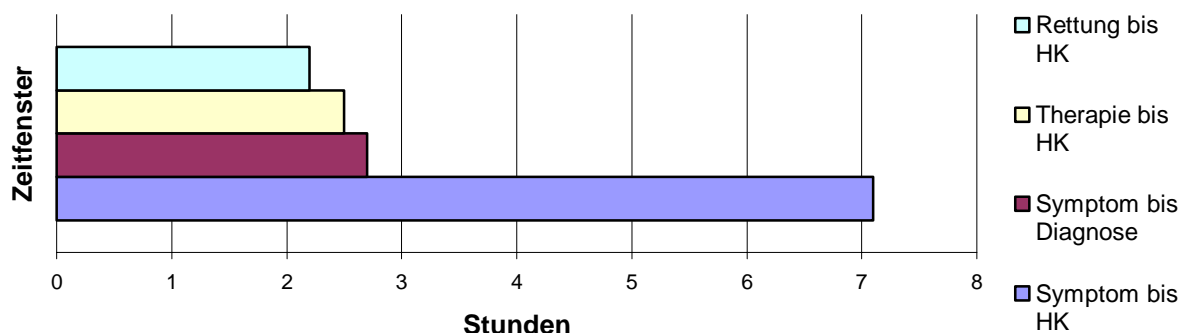
4.4.12.3 **Therapiebeginn bis Herzkatheter:**

Das Zeitintervall zwischen Beginn der ersten Therapiemaßnahmen und der Ankunft im Herzkatheterlabor betrug 0 bis 217 Stunden 50 Minuten. Der Mittelwert betrug 6 Stunden 6 Minuten $\pm 15,5$, der Median 2 Stunden 50 Minuten.

4.4.12.4 **Ankunft Rettungsstelle bis Herzkatheter:**

Die Zeit zwischen Ankunft in der Rettungsstelle bis zur Ankunft im Herzkatheterlabor lag zwischen 6 Minuten und 52 Stunden 41 Minuten. Der Mittelwert betrug 4 Stunden und 52 Minuten $\pm 6,6$, der Median 2 Stunden 16 Minuten.

Abbildung 17: Zeitverläufe in Stunden im Median:



4.4.13 Krankenhausverweildauer:

4.4.13.1 Intensivstation:

127/218 (56,3 %) der Patienten wurden initial auf der Intensivstation behandelt.

Der Aufenthalt dort lag zwischen 0 und 22,0 Tagen.

Der Mittelwert betrug $1,4 \pm 2,8$, der Median 0,9 Tage.

4.4.13.2 Normalstation:

Die Aufenthaltsdauer auf der Normalstation lag zwischen 0 und 28,8 Tagen.

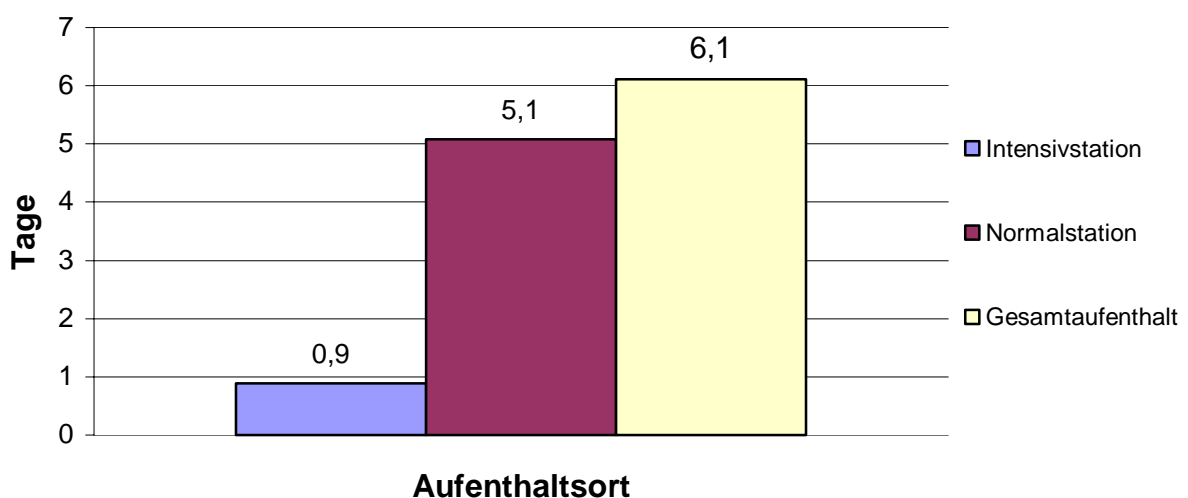
Der Mittelwert betrug $6,4 \pm 4,4$, der Median 5,1 Tage.

4.4.13.3 Gesamtaufenthaltsdauer:

Die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus lag zwischen 0,1 und 29,9 Tagen. Der Mittelwert betrug $7,6 \pm 5,4$, der Median 6,1.

Weniger als vier Tage im Krankenhaus lagen 38/218 (17,4%) der Patienten.

Abbildung 18 : Krankenhausverweildauer in Tagen im Median:



4.4.1 Follow up:

4.4.14.1 Krankenhausmortalität:

10/218 (4,6%) der Patienten verstarben im Krankenhaus. Abzüglich der 36 Patienten, die bereits vor Therapiebeginn instabil oder reanimationspflichtig waren liegt die Krankenhausmortalität mit 1/182 bei 0,5%.

4.4.14.2 Mortalität nach dreißig Tagen:

Nach einem Follow up von 30 Tagen waren zusätzliche 4 Patienten nicht mehr am Leben. Damit beträgt die Mortalität zu diesem Zeitpunkt 14/218 (6,4 %).

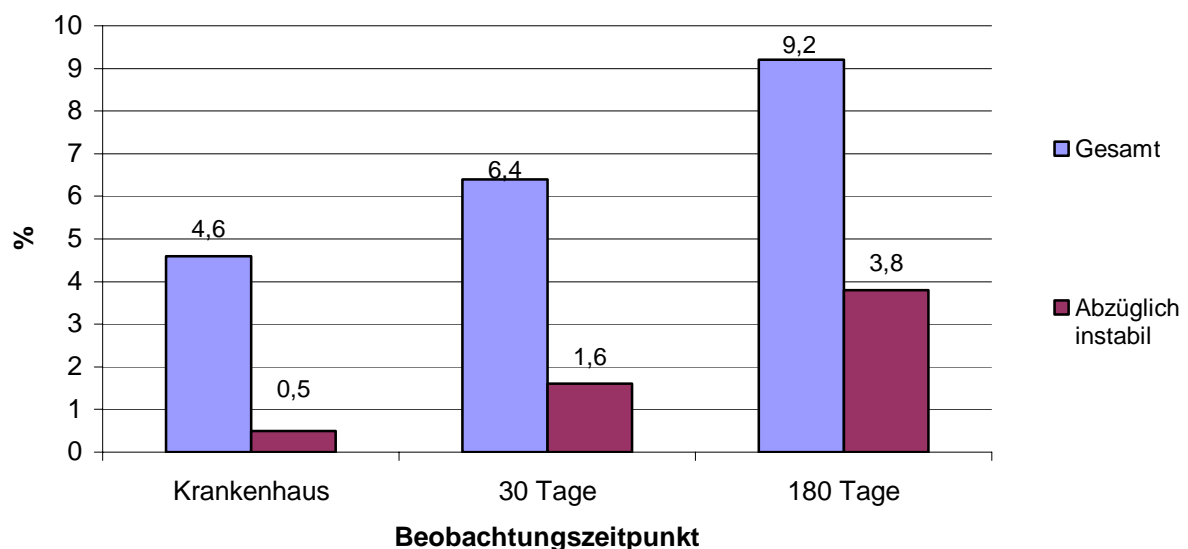
Die Mortalität der hämodynamisch stabilen Patienten lag mit 3/182 bei 1,6%.

4.4.14.3 Mortalität nach sechs Monaten:

Zum Ende des Follow-ups von 180 Tagen waren 20/218 Patienten (9,2%) verstorben. Die Mortalität der Patienten ohne initialen kardiogenen Schock oder kardiopulmonale Reanimation betrug 7/182 (3,8%).

Aus der Gruppe der Schockpatienten waren 14/36 (38,9%) verstorben.

Abbildung 19: Mortalität in %:



4.4.15 Komplikationen periinterventionell und im Verlauf:

4.4.15.1 Infarktassoziierte Komplikationen:

4.4.15.1.1 Rhythmologisch:

In 6/218 (2,8%) Fällen kam es periinfarziell zu einem AV Block III Grades. In 6/218 (2,8%) Fällen war eine vorübergehende Schrittmacherstimulation nötig. Bei 1/218 (0,5%) der Patienten kam es zu einer symptomatischen Bradyarrhythmia absoluta. Auch in diesem Fall war ein temporäres Pacing nötig. 1/218 (0,5%) der Patienten wurde während der Untersuchung asystol. Kammerflimmern trat bei 8/218 (3,7%) der Patienten auf, ventrikuläre Tachykardien traten bei 3/218 (1,4%) Patienten auf.

4.4.15.1.2 Kardiogener Schock:

23/218 (10,6%) stabilisierten sich bis zur Herzkatheteruntersuchung, 13/218 (6,0%) entwickelten im Verlauf einen kardiogenen Schock.

4.4.15.1.3 Kardio- pulmonale Reanimation:

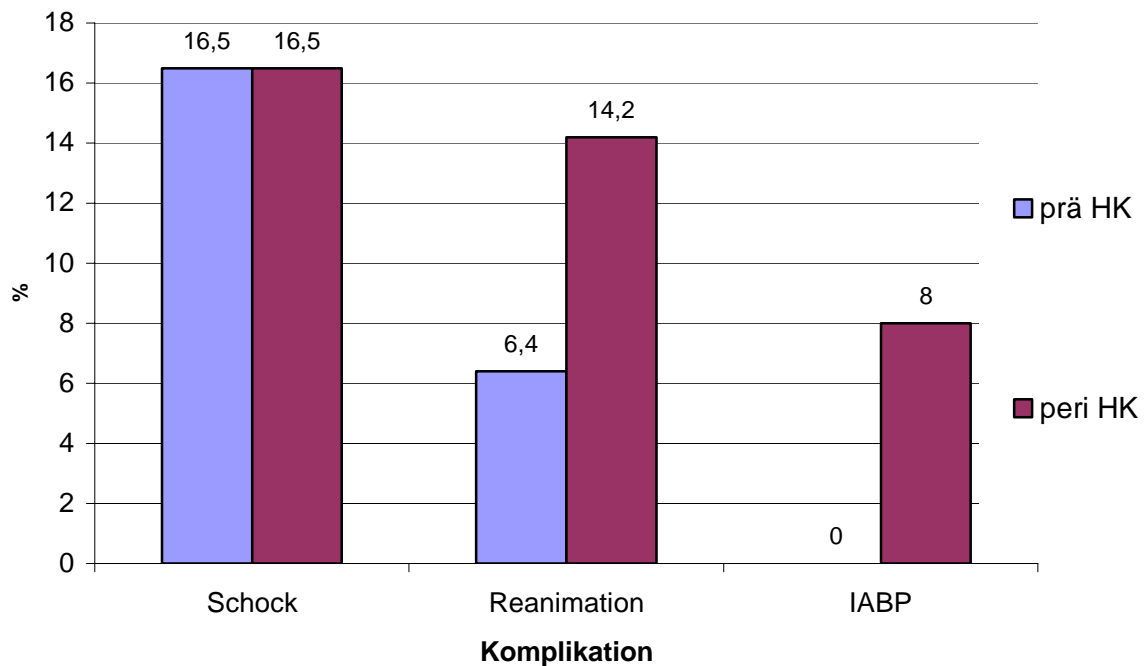
31/218 (14,2%) Patienten mussten perinterventionell einer kardio - pulmonalen Reanimation unterzogen werden. Bei 3/218 (1,4%) der Patienten kam es nach ausgedehnter kardio- pulmonaler Reanimationspflichtigkeit und prolongiertem kardiogenen Schock zu einem hypoxischen Hirnschaden.

18/218 (8,3 %) der Patienten waren bereits bei Ankunft im Krankenhaus reanimationspflichtig, 19/218 (8,7 %) wurden es bis bzw. während der Untersuchung.

4.4.15.1.4 IABP- Implantation:

Die Implantation einer IABP wurde in 17/218 (7,8 %) Fällen vorgenommen.

Abbildung 20: Kreislaufinstabile Patienten prä- und periinterventionell und IABP Implantationen in %



4.4.15.2 Nicht primär infarktassoziierte Komplikationen:

4.4.15.2.1 Major adverse cardiac events (MACE):

Bei 2/218 (0,9%) Patienten kam es am Folgetag des Herzkatheters zu einem ischämischen cerebralen Insult.

Bei 4/218 (1,8%) der Patienten kam es zu transfusionspflichtigen Blutungen.

4.4.15.2.2 Subakute Stentthrombosen (SAT):

In 9/218 (4,1%) Fällen kam es postinterventionell zu subakuten Stentthrombosen

Bei zwei Patienten kam es dabei zu einem erneuten CK- Anstieg.

In allen Fällen erfolgte eine sofortige Reintervention.

4.5 Gesamtergebnisse im Gruppenvergleich:

4.5.1 Demographische Daten:

4.5.1.1 Altersverteilung:

Da Alter aller Patienten lag zwischen 26 und 92 Jahren.

Der Mittelwert betrug $59,9 \pm 12,9$, der Median 61.

Das Alter der mittels Lysetherapie behandelten Patienten betrug im Median 59 Jahre, die Patienten die mittels primären Herzkatheters behandelt wurden waren im Median 63 Jahre alt.

Der Altersunterschied im Median der mittels primärer Lysetherapie versus Akut-Herzkatheter behandelten Patienten war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

Abbildung 21: Altersverteilung nach Gruppen in absoluten Zahlen :

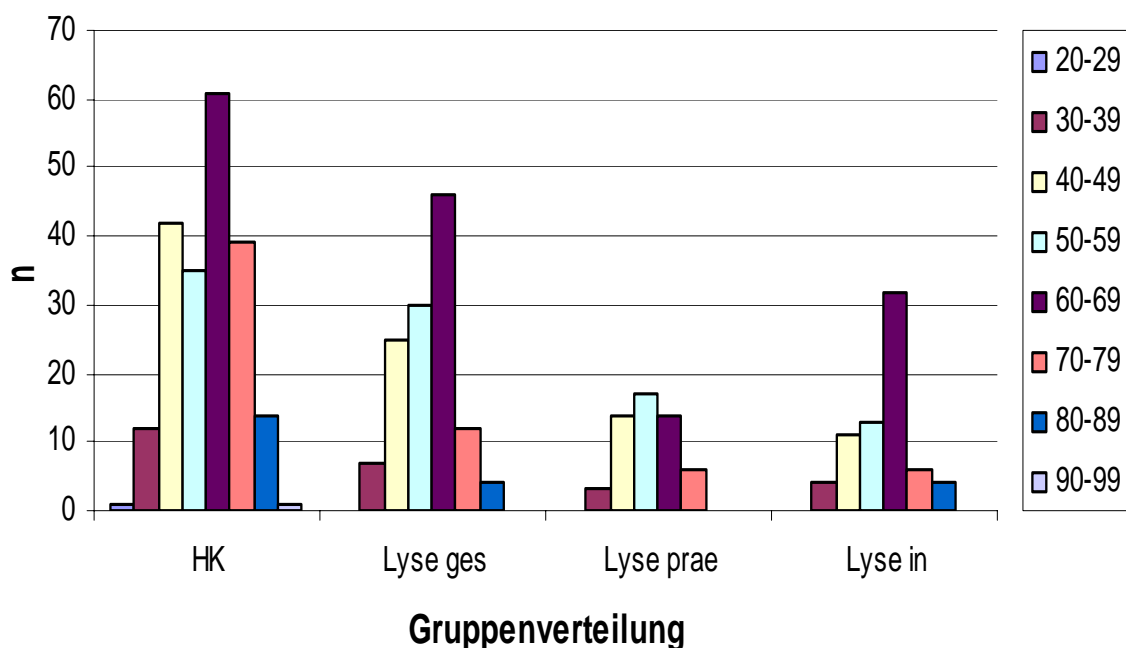


Tabelle 7: Initialer hämodynamischer Status, Infarktlokalisierung und demographische Daten im Gruppenüberblick:

	Lysetherapie gesamt	Lysetherapie prähospital	Lysetherapie inhospital	Primärer Herzkatheter	Gesamt
Patienten (Absolut)	129/347 (37,2%)	57/347 (16,4%)	72/347 (20,7%)	218/347 (62,8%)	347 (100%)
M/W (Absolut)	102/27 α	45/12 α	57/15 α	152/66 α	254/93
Alter (MW)	57,3 \pm 11,5 ϵ	54,5 \pm 11,5 β	59,6 \pm 11,4 β	61 \pm 13 ϵ	60 \pm 13
VW/HW (Absolut)	64/65	23/34	40/32	116/102	180/167
RR (MW)	126 \pm 48 ns	113 \pm 51 χ	135 \pm 43 χ	130 \pm 46 ns	131 \pm 46
HF (MW)	73 \pm 28 δ	70 \pm 29 ns	76 \pm 26 ns	78 \pm 27 ns	75 \pm 28 δ
Schock	27/129 (20,9%)	15/57 ns (26,3%)	12/72 ns (16,7%)	36/218 (16,5%)	63/347 (18,2%)
CPR	15/129 (11,6%) ns	8/57 (14,0%) ns	7/72 (9,7%) n	18/218 (8,3%) ns	33/347 (9,5%)
SPO₂ (MW)	95 \pm 7,8 ns	94 \pm 9,6 ns	95 \pm 5,8 ns	94 \pm 12,6 ns	94 \pm 12

α : Es waren signifikant mehr Patienten männlichen als weiblichen Geschlechts, der Unterschied zwischen prä- und inhospital lysierten Patienten war bezüglich des Geschlechts statistisch signifikant.

β : Patienten deren Lysebeginn inhospital war waren signifikant älter

χ : Die initialen Blutdruckwerte waren bei den Patienten, bei denen der Therapiebeginn prähospital war signifikant niedriger ($p=0,01$).

δ : Die Herzfrequenzen der mittels Lysetherapie behandelten Patienten waren statistisch signifikant niedriger ($p=0,01$).

ϵ : Patienten aus der Gruppe der primären Lysetherapie waren signifikant jünger ($p<0,005$).

ns: Die so markierten Werte erreichten keine statistische Signifikanz im Gruppenvergleich

4.5.2 Enzymatischer Infarktnachweis:

4.5.2.1 Initiale CK- Werte:

Die initial bestimmten CK- Werte aller lysierten Patienten lagen im Median bei 2,0 $\mu\text{kat/l}$. Die initialen CK- Werte der mittels primärem Herzkatheter behandelten Patienten lagen im Median bei 3,7 $\mu\text{kat/l}$.

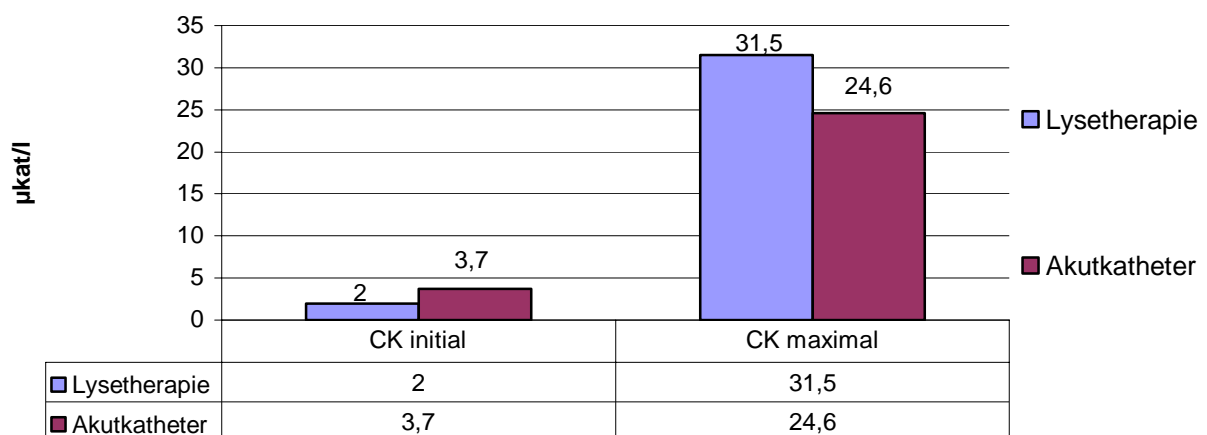
Der Unterschied bezüglich der initialen CK zwischen der Gruppe primärer Herzkatheter versus Lysetherapie war statistisch nicht signifikant.

4.5.2.2 Maximale CK- Werte:

Die maximalen CK- Werte in der Gruppe der lysierten Patienten lagen im Median bei 31,5 $\mu\text{kat/l}$. Die maximalen CK- Werte der mittels Akut Herzkatheter behandelten Patienten lagen im Median bei 24,6 $\mu\text{kat/l}$.

In der mittels primärem Herzkatheter behandelten Patienten war der maximale Anstieg der CK- Peak mit $p < 0,001$ statistisch signifikant niedriger.

Abbildung 22: Initiale und maximale CK in $\mu\text{kat/l}$ im Median im Gruppenvergleich:



4.5.5 Pharmakologische Basistherapie

Die Basistherapiemaßnahmen wurden bei den entsprechenden Gruppen erläutert. Statistische Unterschiede bezüglich der einzelnen Gruppen ergaben sich nicht.

4.5.4 Spezielle pharmakologische Therapie:

Tabelle 8: Lysetherapeutika und GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten im Gruppenvergleich:

	Lysetherapie gesamt	Lyse prähospital	Lyse inhospital	Primärer Herzkatheter	Gesamt
Alteplase	18/129 (14,0%)	3/57 (5,3%)	15/72 (20,8%)	15/218 (6,9%)	33/347 (9,5%)
α		β	β	ic	
Reteplase	111/129 (86,0%)	54/57 (94,7)	57/72 (79,2%)	0/218 (0%)	111/347(32,0%)
α		ns	ns		
Abciximab	111/129(86,0%)	51/57 (89,5%)	60/72 (83,3%)	59/218 (27,1%)	170/347 (49,0%)
		χ	χ		
Eptifibatid	2/129 (1,6%)	0/57 (0%)	2/72 (2,8%)	39/218 (17,9%)	41/347 (11,8%)
		ns	ns		
Tirofiban	16/129 (12,4%)	6/57 (10,5%)	10/72 (13,9%)	76/218 (34,9%)	92/347 (26,5%)
		ns	ns		

α: Patienten der Lysegruppe erhielten signifikant häufiger Reteplase (p< 0,001).

β: Patienten bei denen Alteplase appliziert wurde, erhielten diese signifikant häufiger inhospital (p< 0,001)

χ: Patienten, bei denen der Beginn der thrombolytischen Therapie prähospital war, erhielten signifikant häufiger Abciximab.

Ic= Intracoronare Applikation

4.5.5 Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen:

4.5.5.1 Koronarbefunde:

Tabelle 9: Koronarbefunde im Gruppenvergleich:

	Lyse gesamt	Lyse prähospital	Lyse inhospital	Primärer Katheter	Gesamt
Ausschluß Stenosen	3/129 (2,3%)	1/57 (1,8%)	2/72 (2,8%)	7/218 (3,2%)	10/347 (2,9%)
Kein HK	3/129 (2,3%)	0/57 (0%)	3/72 (4,2%)	0/218 (0%)	3/347 (0,9%)
KHK 1	41/129 (31,8 %)	22/57 (38,6%)	19/72 (26,4%)	51/218 (23,4%)	92/347 (26,5%)
KHK 2	39/129 (30,2%)	23/57 (40,4%)	16/72 (22,2%)	66/218 (30,3%)	105/347 (30,3%)
KHK 3	43/129 (33,3%)	11/57 (19,3%)	32/72 (44,4%)	94/218 (43,1%)	137/329 (41,6%)
LVEF im Median	56 %	57,5 %	55 %	50 %	52%
TIMI 0 Fluss	11/129 (8,5%)	8/57 (14,0%)	3/72 (4,2%)	116/218 (53,2%)	127/347 (36,6%)
TIMI 1 Fluss	14/129 (10,9%)	5/57 (8,8%)	9/72 (12,5 %)	21/218 (9,6%)	35/347 (10,1%)
TIMI 2 Fluss	37/129 (28,7%)	14/57 (24,6 %)	23/72 (31,9 %)	28/218 (12,8%)	65/347 (18,7%)
TIMI 3 Fluss	64/129 (49,6%)	30/57 (52,6%)	34/72 (47,2%)	53/218 (24,3%)	117/347 (33,7%)

Die TIMI Flussraten sind präinterventionell bestimmt.

Abbildung 23: Koronarbefunde im Gruppenvergleich in %:

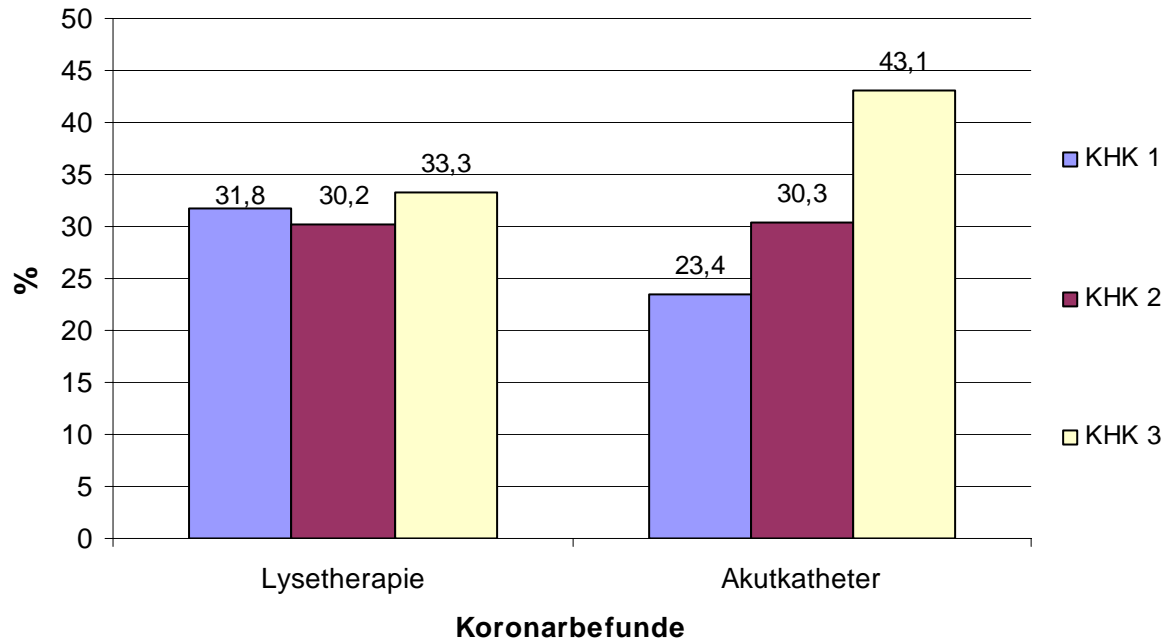
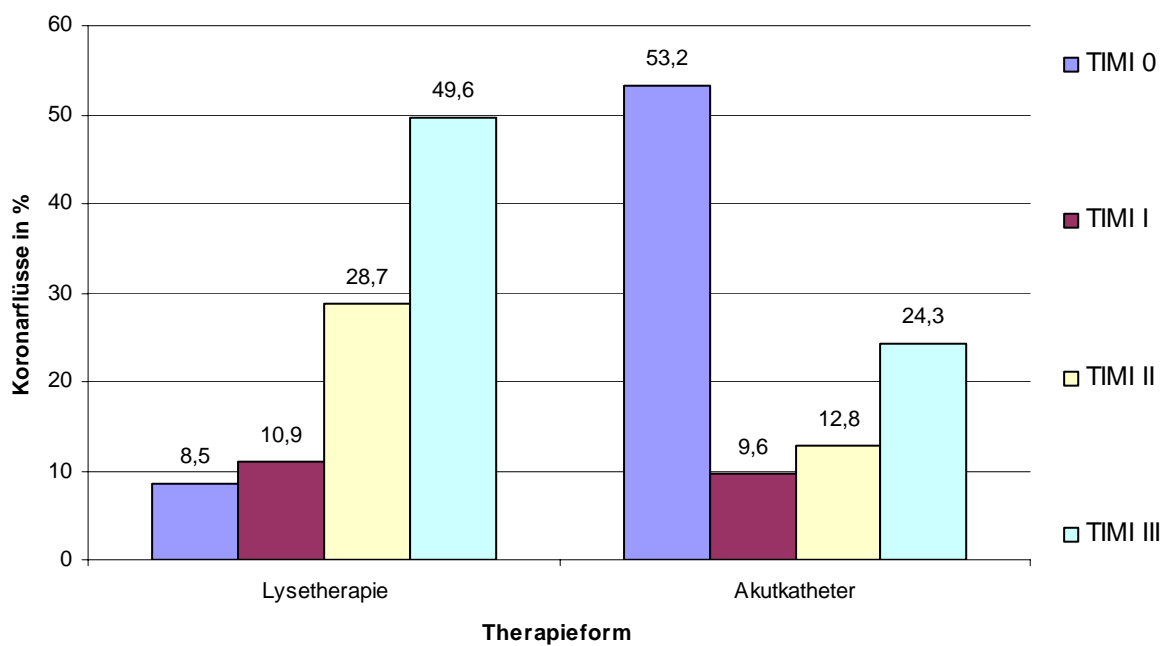


Abbildung 24: TIMI - Flussraten in % im Gruppenvergleich:



Ergebnisse der Lävokardiographien:

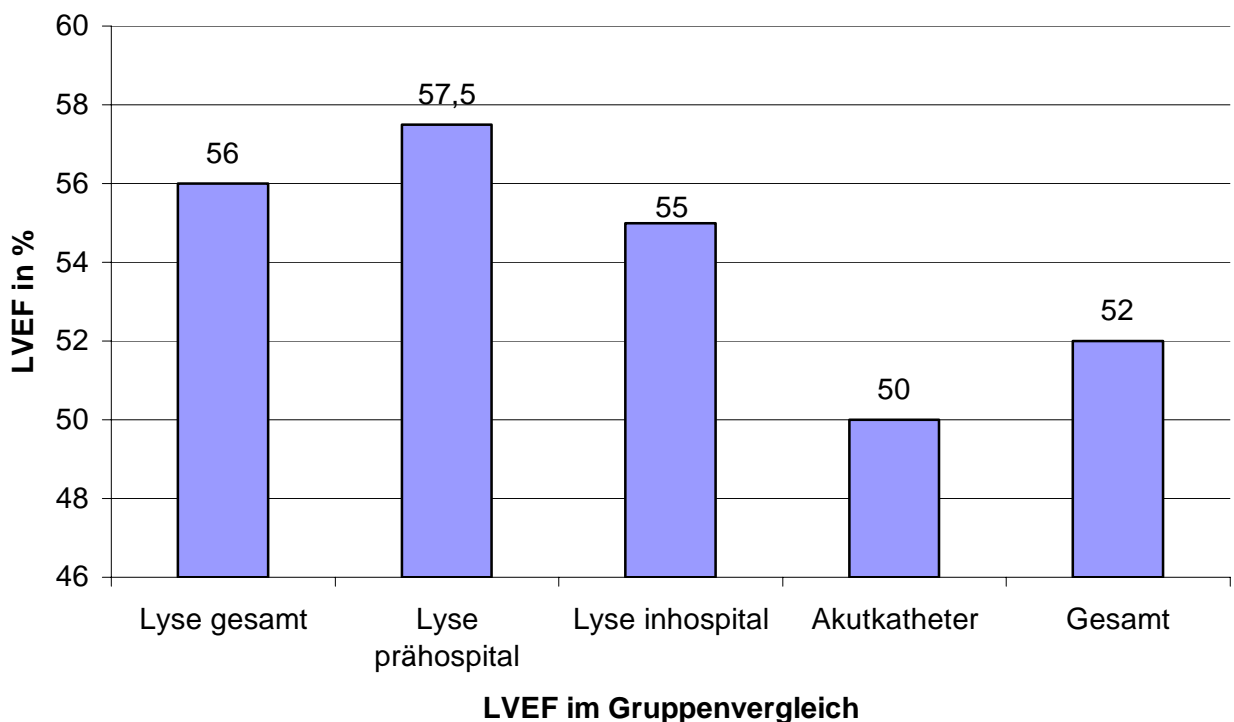
4.5.5.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion:

Die LVEF aller Patienten lag zwischen 11 und 85%, der Mittelwert betrug $51,0 \pm 14,7$ der Median 52.

Der Unterschied der LVEF zwischen den mittels Akutkatheter und primärer Lysetherapie behandelten Patienten war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Patienten aus der Gruppe der mittels primärer Lysetherapie behandelten Patienten war signifikant besser.

Abbildung 25: LVEF im Median in % im Gruppenvergleich:



4.5.6 Interventionelle Therapien:

Tabelle 10: Ergebnisse der interventionellen Therapien im Gruppenvergleich:

	Lyse gesamt	Lyse prähospital	Lyse inhospital	Primärer Katheter	Gesamt
Keine Intervention	23/129 (17,8%)	6/57 (10,5%)	17/72 (23,6%)	23/218 (10,6%)	46/347 (13,3%)
PTCA	19/129 (14,7%)	6/57 (10,5%)	13/72 (18,1%)	38/218 (17,4%)	57/347 (16,4%)
PTCA und Stent	35/129 (27,1%)	18/57 (31,6%)	17/72 (23,6%)	74/218 (33,9%)	109/347 (31,4%)
Primärstenting	52/129 (40,3%)	27/57 (47,4%)	25/72 (34,7%)	70/218 (32,1%)	122/347 (35,2%)
Rekanalisation alleinig		0	0	5/218 (2,3%)	5/347 (1,4%)
Rekanalisation zusätzlich	8/129 (6,2%)			91/218 (41,7%)	99/347 (28,5%)
Intervention im Intervall	0	0	0	8/218 (3,7%)	8/347 (2,3 %)
Zusätzliche Intervention	44/129 (34,1%)	20/57 (35,1%)	24/72 (33,3%)	56/218 (25,7%)	100/347 (28,8%)
Ad OP	9/129 (7,0%)	3/57 (5,3%)	6/72 (8,3%)	10/218 (4,6%)	19/347 (5,5%)

Periinterventionelle Komplikationen

Tabelle 11 Periinterventionelle Komplikationen im Gruppenvergleich:

	Lyse gesamt	Lyse prähospital	Lyse inhospital	Primärer Katheter	Gesamt
IABP	16/129 (12,4%)	7/57 (12,3%)	9/72 (12,5%)	17/218 (7,8%)	33/347 (9,5%)
Kardiogener Schock	18/129 (14,0%)	9/57 (15,8%)	9/72 (12,5%)	36/218 (16,5 %)	54/347 (15,6%)
Kammer- flimmern	8/129 (6,2%)	5/57 (8,8%)	3/72 (4,2%)	8/218 (3,7%)	16/347 (4,6%)
Ventrikuläre Tachykardie	2/129 (1,6%)	1/57 (1,8%)	1/72 (1,4%)	3/218 (1,4%)	5/347 (1,4%)
Sympt. Bradykardie	5/129 (3,9%)	3/57 (5,3%)	2/72 (2,8%)	7/218 (3,2%)	12/347 (3,5%)
Temporärer Schritt- macher	3/129 (2,3%)	2/57 (3,5%)	1/72 (1,4%)	6/218 (2,8%)	9/347 (2,6%)
Reanimation	16/129 (12,4 %)	9/57 (15,8%)	7/72 (9,7%)	31/218 (14,2%)	47/347 (13,5%)
MACE	2/129 (1,6%)	1/57 (1,8%)	1/72 (1,4%)	6/218 (2,8%)	8/347 (2,3%)
Subakute Stent- thrombosen	0	0	0	9/218 (4,1%)	9/347 (2,6%)

4.5.9 Krankenhausverweildauer

4.5.9.1 Intensivstation:

Der Aufenthalt der auf der Intensivstation behandelten Patienten dauerte zwischen 0 und 49,1 Tagen, der Mittelwert betrug $1,6 \pm 4,0$, der Median 0,9 Tage.

4.5.9.2 Normalstation

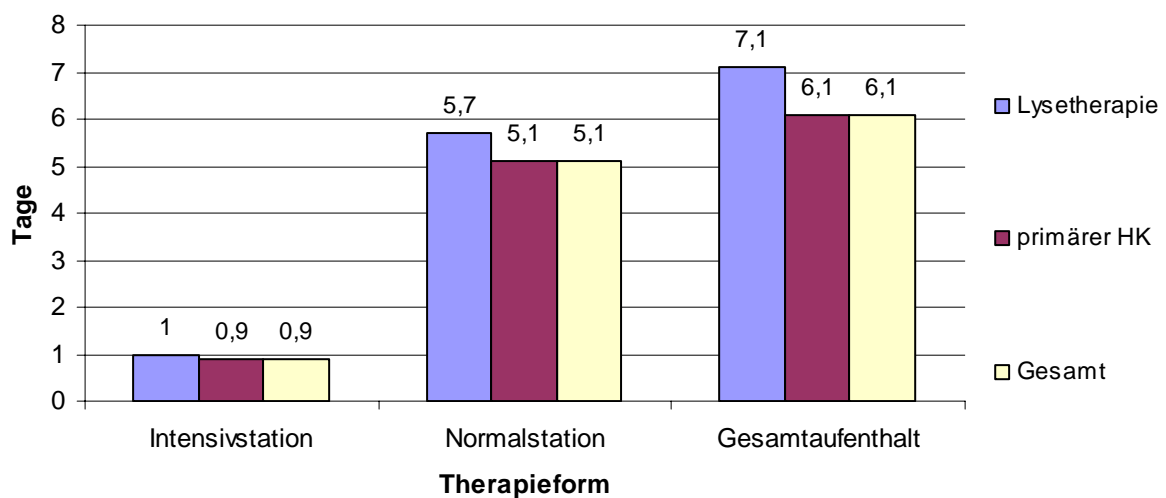
Die Aufenthaltsdauer auf der Normalstation betrug zwischen 0 und 28,8 Tagen, der Mittelwert betrug $6,1 \pm 4,5$, der Median lag bei 5,1 Tagen.

4.5.9.3 Gesamtaufenthaltsdauer:

Die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus lag zwischen 0,1 und 49,1 Tagen. Der Mittelwert betrug $7,9 \pm 6,8$, der Median 6,1 Tage.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war zu keinem der definierten Zeitpunkte statistisch signifikant.

Abbildung 26: Krankenhausverweildauer im Median im Gruppenvergleich:



4.5.10 Follow up:

4.5.10.1 Krankenhausmortalität:

Im Krankenhaus verstarben 22/347 Patienten, sie betrug somit 6,3%.

4.5.10.2 Tod nach dreißig Tagen:

Die Dreißig Tage Mortalität konnte für 347 Patienten ermittelt werden.

Es verstarben 27/347 (7,8%) der Patienten.

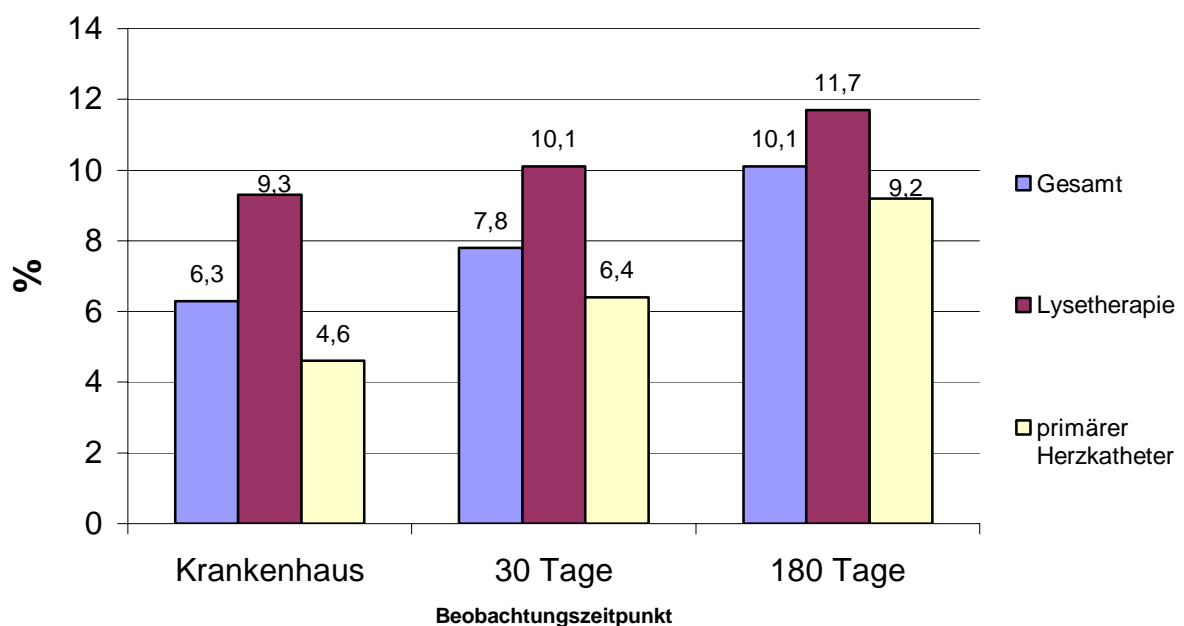
4.5.10.3 Tod nach 180 Tagen:

Für 346/347 Patienten konnte ein Follow up von 180 Tagen erhoben werden.

Es verstarben 35/347 Patienten, die Mortalität zu diesem Zeitpunkt betrug 10,1%.

Der Unterschied zwischen den Gruppen war zu keinem der drei untersuchten Zeitpunkte statistisch signifikant.

Abbildung 27: Mortalität in % im Gruppenvergleich:



Diskussion:

5.1 Zur Problemstellung:

5.1.1 Pathophysiologie des Myokardinfarktes:

Der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes ergibt sich bei retrosternalem Thoraxschmerz, meist mit Ausstrahlung in den linken Arm, den Hals oder Unterkiefer. Bei Hinterwandinfarkten steht häufig eine abdominelle und vagale Symptomatik im Vordergrund.

Die Mehrzahl der Patienten beschreibt das Ereignis als Vernichtungsschmerz, der aus dem Nichts heraus begann.⁶⁷

Das pathologisch anatomische Korrelat ist eine Koagulationsnekrose des Myokardbezirkes, der vom thrombotisch verschlossenen Infarktgefäß versorgt wird.⁶⁸

Bei Hypoxie der Myozyten wird zunächst der Energiestoffwechsel von aerobe auf anaerobe Glukolyse umgestellt.⁶⁹

Bei stagnierender Durchblutung kommt es zur Anhäufung von Stoffwechselendprodukten in den Zellen. Aufgrund der dadurch eintretenden Schädigung der Zellmembran wird die glukolytische ATP-Bildung blockiert.

Dies führt zu einem unkontrollierten Einstrom von Kalziumionen, dieses führt zu einer Relaxierung der Myofibrillen und somit zu einer Stilllegung der Kontraktilität.

Bei weiter fortschreitender Membranschädigung treten intrazytoplasmatische Enzyme aus und werden im Blut nachweisbar.

Die gestörte Membranfunktion der Myozyten führt zum Zusammenbruch des Elektrolytgradienten. Dieses manifestiert sich als Verletzungsstrom in Form der infarkttypischen ST- Streckenhebung im EKG.

Sobald die Membranfunktion durch anhaltende Hypoxie irreversibel erloschen ist bildet sich auch diese wieder zurück.⁷⁰

Ohne weitere Therapie kommt es innerhalb von 6 – 9 Stunden zu irreversibler Myokardnekrose.⁷¹

Nach Resorption der Nekrose wird der Defekt durch kollagenfaserreiches Narbengewebe repariert.⁷²

Es verbleibt, aufgrund der mangelnden Regenerationsfähigkeit der postmitotischen Herzmuskelzellen, eine bindegewebige Schwiele.⁷³

Der Tod des Myokards beginnt subendokardial. Die Progression zur transmuralen Nekrose wurde von Jennings et al. als „Wavefront Phenomenon“ beschrieben.^{1/74}

Diese Untersuchungen zeigten experimentell die Zeitabhängigkeit des Ausmaßes dessen an anästhesierten Hunden bei offenem Thorax und artifiziellm Verschluss des Ramus circumflexus.

Nach 40- minütiger Okklusion, gefolgt von 2- 4 tägiger Reperfusion, bildete sich eine Nekrose von 38 % der transmuralen Dimension aus. Eine dreistündige Okklusion hatte nach gleichem Vorgehen eine 57%ige transmurale Nekrose zur Folge. Nach 6 Stunden waren 71 % des transmuralen Areals irreversibel nekrotisch. Nach 24 Stunden konnte eine Reperfusion keinen Benefit mehr erbringen.⁷⁵

In den westlichen Industrienationen liegt dem Myokardinfarkt, in bis zu 95 % der Fälle, ein thrombotischer Verschluss einer vorbestehenden intrakoronaren Stenose zugrunde.⁷⁶ Dabei kommt es zur Ruptur eines wandständigen lipidreichen Plaque.

Dieser präsentiert an der Oberfläche im Gefäßlumen Gewebefaktor, der zur Adhäsion von Thrombozyten führt.

Dort kommt es zur Aktivierung von Gerinnungskomplexen (TF-VIIa- Komplex, Faktor X, Faktor IX) und zur Bildung von Thrombin. Dieses unterhält die weitere Thrombozytenaktivierung und fördert deren fortschreitende Aggregation. Weiterhin induziert Thrombin die Einlagerung der Gerinnungsfaktoren V und VIII.

Nach der Bildung dieser prokoagulatorischer Faktorenkomplexe führt dieses letztlich zur Fibrinbildung.

Das Koronargefäß wird aus einem Netzwerk von Fibrin, Erythrozyten und Trombozytenaggregaten funktionell verschlossen.⁷⁷

5.1.2 Das Behandlungskonzept im Kontext des heutigen Wissenstands und der etablierten Therapiestrategien:

Laut den Daten des Berliner Herzinfarktregisters aus den Jahren 1999 und 2000 erhielten nur 59 % der Patienten, die mit der Diagnose akuter Myokardinfarkt in Berlin stationär behandelt wurden, eine rekanalisierende Therapie.

Die Krankenhausmortalität der konservativ behandelten war mit 19,3 % versus 8,6 % der rekanalisierend therapierten Patienten signifikant höher.⁷⁸

Es erscheint daher sinnvoll über die Versorgung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bei ausreichend zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, nachzudenken.

Für die Prognose des Krankheitsbildes ist es von entscheidender Bedeutung, dass dem Patienten eine dem individuellen Fall angepasste, schnellstmöglichste, sichere und effektiv rekanalisierende Therapie zukommt. ^{1/5/6/7/21/22/23/26//87/88/89/90}

Jede zeitliche Verzögerung, mit der die Patienten Zugang zu diesen Therapien erhalten, führt unweigerlich zu einem funktional schlechteren Ergebnis und einer Erhöhung der Frühsterblichkeit. ^{79/3}

Langfristig konnten nach den Ergebnissen von Gilon et al.⁸⁰ bei frühzeitig einsetzender Rekanalisation bessere Ergebnisse erzielt werden. Bei diesen Patienten bestand ein signifikant niedrigeres Risiko als Folge des Myokardinfarktes an einer manifesten Herzinsuffizienz, mit Luftnot der Stadien III bis IV nach Klassifikation der New York Heart Association zu leiden. Weiterhin reduzierten sich die konsekutiven Hospitalisierungen innerhalb der ersten vier Jahre nach dem qualifizierenden Ereignis.

Die Basismaßnahmen der Infarktbehandlung haben zum Ziel durch Senkung der kardialen Wandspannung, der Herzfrequenz, des arteriellen Blutdrucks und der Inotropie den myokardialen Sauerstoffbedarf in der Akutphase zu verringern.

Dieses wird erreicht durch Vorlastsenkung mittels Gabe von Nitroglycerin und frühzeitige Nachlastsenkung durch ACE - Hemmer.

Die Gabe von β -Blockern senkt die Herzfrequenz, die Inotropie und damit den Sauerstoffbedarf des Myokards. Weiterhin kann durch β -Rezeptorenblockade eine Suppression von lebensbedrohlichen Arrhythmien und damit eine weitere Senkung der Frühsterblichkeit erreicht werden.^{81/48}

Heparin inhibiert indirekt die Thrombin - vermittelte arterielle Thrombose und verhindert das Wachstum des koronaren Thrombus.³ Es hemmt die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, die Plättchenaggregation und Aldosteronsynthese. Im Komplex mit AT III fördert Heparin die antikoagulatorische Wirkung und Fibrinolyse, die Blutzirkulation, den Histaminabbau und die Auflösung von Chylomikronen.⁸²

Aufbauend zu diesen obligaten Maßnahmen stehen zwei Wege zur kausalen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes offen. In der Bundesrepublik Deutschland stehen nur 2000 Fachärzte für Kardiologie für die Indikationsstellung zur Verfügung. Ihnen obliegt es diese Therapieoptionen sinnvoll zu koordinieren.

Eine Option um das verschlossene Infarktgefäß zu rekanalisieren ist die medikamentöse Auflösung des intrakoronaren Verschlusses. Fibrinolytika greifen das Fibrinnetz des okkludierenden Thrombus an. Die in unserem Konzept verwandten Substanzen Alteplase und Reteplase sind Fibrinolytika mit hoher Fibrinselektivität.⁸³ Der Einsatz dieser Substanzen führt in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Erhöhung der Thrombinaktivität und weiteren Plättchenaktivierung am GP IIb/IIIa Rezeptor.

Die Inhibition dieses Rezeptors stoppt diesen Circulus vitiosus. Dieser Mechanismus begründet die höhere Effektivität der Fibrinolytika bei zusätzlicher Gabe eines GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten.⁸⁴ Diese Substanzen greifen die im Fibrin vernetzten Aggregate von Thrombozyten an und verhindern die Neubildung.

In Kombination mit GP IIb/IIIa- Rezeptorantagonisten konnte die Dosierung der Fibrinolytika reduziert werden.⁸⁵ Bei Anwendung dieses Regimes wurde ein Rückgang der frühen Reokklusion und von schweren Blutungskomplikationen beobachtet.¹⁸

Es konnte in weiteren Dosisfindungsstudien mit halber Dosis r- PA mittels Bolusapplikation in Kombination mit einem GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten im

Vergleich zu r-PA allein in voller Dosis eine höhere Durchgängigkeit der Infarktarterie mit verbesserter Gewebepfusion gezeigt werden.^{11/12/13}

Die Bolusapplikation etablierte sich sowohl aufgrund verbesserter Öffnungsraten bei akzelerierter Gabe, als auch wegen der vereinfachten Anwendung im Gegensatz zu der vorab üblichen Notwendigkeit der Dauerinfusion.^{86/87/88}

Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt in der aktuellen Studienlage bestehenden besten Ergebnisse bezüglich Reperfusion und Komplikationsraten wurde der Einsatz dieses Regimes gewählt.

Zur sicheren Anwendung werden Kontraindikationen möglichst ausgeschlossen.

Absolute Kontraindikationen sind akute Blutungen oder Gerinnungsstörungen, operative Eingriffe oder ein Trauma am ZNS, sowie ein zerebraler oder zerebrovaskulärer Prozess (TIA oder Insult) in den letzten 3 Monaten. Die relativen Kontraindikationen beinhalten hypertensive Entgleisungen mit einem diastolischen Blutdruck über 110 mmHg, Operationen, größere Traumata, Entbindung, Organbiopsie, Punktion nicht komprimierbarer Gefäße, gastrointestinale oder urogenitale Blutungen innerhalb der vorangegangenen 14 Tage, bakterielle Endokarditis, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, hämorrhagische Augenerkrankungen, linksventrikuläre Thromben, ein bekanntes Aortenaneurysma und die bestehende Schwangerschaft. Bei Patienten, bei denen eine Lysetherapie als ultima ratio unter Notfallbedingungen durchgeführt wird, können Kontraindikationen oftmals nicht ausgeschlossen werden. In diesem Fall ergibt sich die Indikation aus dem anhaltend lebensbedrohlichen Zustand des Patienten, nachdem alle adjuvanten Therapieoptionen ausgeschöpft wurden.

Bei eindeutiger Indikation gibt es kein Argument den Beginn einer thrombolytischen Therapie zu verzögern. Bei Erstversorgung des Patienten im Notarzteeinsatz hat sich die prähospitalen Applikation bewährt.^{21/22} In ländlichen Gebieten, mit langen Anfahrtszeiten, liegt der Zeitgewinn bis zur Wiedereröffnung des Infarktgefäßes, der durch den prähospitalen Beginn einer Lysetherapie erreicht wird, zwischen 55 und 139 Minuten.^{89/90} Hier zeigte sich die Reduktion der Mortalität umso beeindruckender, je früher die Therapie begonnen wurde.

Innerstädtisch sind die Anfahrtszeiten kürzer und es besteht flächendeckend eine ausreichende Infrastruktur von spezialisierten Kliniken mit Herzkatheterlaboren in 24- Stunden Bereitschaft.

Auch hier kommt der prähospitalen Lysetherapie eine große Bedeutung zu und hat in Berlin eine eigene Tradition.^{91/92 23}

Selbst wenn ein Herzkatheterlabor in einem angemessenen Zeitrahmen erreichbar ist, können logistische Probleme den sofortigen Zugang des Patienten zum Linksherzkatheterplatz erschweren. In diesem Falle ist eine vorausgehende, thrombolytische Therapie unter Beachtung der Kontraindikationen sicher, effektiv und gut begründbar.

Eine thrombolytische Therapie sollte immer dann eingesetzt werden, wenn ein vernünftiges Zeitfenster bis zur möglichen mechanischen Revaskularisation überschritten würde. Sie ist auch dann eine adäquate Therapie, wenn sie lediglich dazu dient die Zeit bis zum möglichen Beginn einer Herzkatheteruntersuchung und interventionellen Versorgung zu überbrücken.²⁶

Problematisch bei der Versorgung von Patienten mit akuten Myokardinfarkten ist der hohe logistische und personelle Aufwand, der zur Vorbereitung einer invasiven Diagnostik nötig ist. In der TIMI II Studie¹⁰³ wurde der Begriff der „door to needle time“ geprägt. Dieser gab die Zeitspanne vom Eintreffen in der Klinik bis zum Beginn der interventionellen Rekanalisation an. Diese war mit 81 Minuten länger als die 65 Minuten, die von Beginn der Symptome an bis zur Vorstellung des Patienten in der Klinik vergingen.

Die Ergebnisse der interventionellen Therapie sind bei zeitgerechter Anwendung denen der thrombolytischen Therapie überlegen. Fasst man die Daten der großen randomisierten Studien zu diesem Thema als Metaanalyse zusammen zeigt sich bei primärer PTCA im Vergleich zur Thrombolyse eine geringere Sterblichkeit der interventionell therapierten Patienten. Ebenfalls seltener ist die Häufigkeit von Reinfarkten und zerebrovaskulären Ereignissen.^{93/28}

Aufgrund vielfältiger Innovationen der Interventionstechniken konnten weiter verbesserte Ergebnisse erzielt werden. Das Stenting des Infarktgefäßes hat sich bei Grines et al¹⁴ als der alleinigen Angioplastie signifikant überlegen gezeigt.

Es zeigte sich eine verminderte Rate an Reischämie. Schöming und Kollegen²⁴ beobachteten bei periinterventioneller Gabe von Abciximab eine weitere Abnahme der Komplikationen.

GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten konnte bei primären koronaren Interventionen eine protektive Funktion nachgewiesen werden. Der periinterventionelle Einsatz hat zu einer Abnahme der therapieassoziierten, akuten und subakuten, Stentthrombosen geführt. Es reduzierten sich Vorkommnisse kardial bedingter Todesfälle, zerebrovaskulärer Ereignisse und die Notwendigkeit zur erneuten Intervention.^{16/53/54/94/95}

Prinzipielle Vorteile einer Herzkatheteruntersuchung und interventionellen Therapie entstehen durch die Vermeidung von lyse-spezifischen Blutungskomplikationen, sowie der Möglichkeit der Reperfusion bei Kontraindikationen bezüglich einer Lysetherapie. Günstig ist weiterhin die simultane Beseitigung der Residualstenose.⁹⁶ Der hohe Anteil koronarer Mehrgefäßerkrankungen, der sich in den Angiographien zeigt, stellt ein weiteres Argument zur invasiven Diagnostik bei Infarktpatienten dar. Dies allein ermöglicht durch Evaluierung des Koronarstatus eine individuelle Risikostratifizierung und langfristige Therapieplanung.⁹⁵

Die notfallmäßige Intervention nach Versagen der fibrinolytischen Therapie erzielt die dann notwendige mechanische Eröffnung des Koronarverschlusses.

In der DANAMI Studie zeigte sich in diesen Fällen ein verringertes Infarktausmaß, eine bessere linksventrikuläre Pumpfunktion, geringere Komplikationsraten und signifikant weniger Todesfälle.⁹⁷

Die frühzeitige Diagnostik und Intervention nach erfolgreicher Thrombolyse dient in unserem Konzept der definitiven Versorgung des Infarktgefäßes.

Die thrombolytische Therapie löst das okkludierende Blutgerinnsel im Koronargefäß auf. Die verantwortliche Stenose verbleibt, aufgrund dessen kommt es bei 15 – 25 % der primär erfolgreich thrombolytisch therapierten Patienten zur spontanen Reischämie oder zum Reinfarkt.^{14/98/99/100 /101}

Aus diesem Grund schloss sich auch bei primärem Erfolg der Thrombolyse in unserem Konzept zeitnah eine diagnostische, und gegebenenfalls auch therapeutische, Herzkatheteruntersuchung an.

Über den günstigsten Zeitpunkt zur Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung nach einer Lysetherapie beim akuten Infarkt wird kontrovers diskutiert.

In einer der größten randomisierten Studien, der SPEED Analyse der GUSTO IV Ergebnisse, wurde die invasive Diagnostik binnen 90 Minuten nach Kombinationslyse als sicher und effektiv eingeschätzt.¹⁸

Die Einwände vorheriger Untersuchungen bezogen sich auf Komplikationen die bei den vorab üblichen nicht fibrinselektiven Lysetherapeutika auftraten. Unter deren Anwendung war eine frühzeitige invasive Diagnostik mit erhöhten Blutungskomplikationen verknüpft. In der SWIFT Studie¹⁰² konnte kein Vorteil der invasiven Behandlung nach Streptokinase evaluiert werden. Es fand sich nach diesem Fibrinolytikum eine signifikante Häufung von Blutungskomplikationen.

Auch bei Verwendung von r- PA in voller Dosis konnte kein zusätzlicher Benefit im Vergleich zu den Risiken gezeigt werden.^{95/103/104/105}

Nach Einführung der Kombinationslyse konnten diese Komplikationen drastisch reduziert werden. Von einer frühzeitigen interventionellen Versorgung nach diagnostischem Katheter ist somit zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein Nachteil zu erwarten.⁹⁵ In einer Subgruppenanalyse der SPEED Studie von Herrmann und Kollegen zeigte sich die frühe Intervention nach reduzierter Dosis Reteplase in Kombination mit Abciximab sicher und effektiv. Das Auftreten von therapieassoziierten, schwerwiegenden Komplikationen betrug hier nur 5,6%.¹⁸

Als außerdem vorteilhaft erwies sich der verbesserte Zustand und höhere Stabilität derjenigen Patienten, die nach einer Kombinationslyse der interventionellen Versorgung zugeführt werden. Im Vergleich zu Patienten, die ohne vorherige Lysetherapie einer primären Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden, waren die einer Lysetherapie zugeführten bei Ankunft im Katheterlabor seltener im kardiogenen Schock. Sie benötigten weniger häufig die Unterstützung einer intraaortalen Ballongegenpulsationspumpe, eines temporären Schrittmachers oder eine kardio- pulmonale Reanimation.¹⁰⁶

Eine Häufung von Komplikationen konnte in dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv nicht gefunden werden. Die Strategie des „watchfull waiting“, in der eine Herzkatheteruntersuchung nur bei erneuten Beschwerden oder objektivem

elektrokardiographischen und laborchemischem Nachweis einer Reischämie empfohlen wird, steht das Risiko an erneutem, ausgedehnterem Verlust an vitalem Myokard im Falle dessen entgegen.

Nach Jahren ausgiebiger Diskussion und Erfahrungsaustausch zwischen den Befürwortern der interventionellen Widereröffnung des Infarktgefäßes oder der medikamentös- fibrinolytischen Behandlung sind die Ergebnisse beider Therapieansätze bei zeitnaher Anwendung der Konzepte gut.

Das Beharren, welcher Ansatz zur Reperfusion des Infarktgefäßes die optimale Therapieform sei, ist der Realität im klinischen Alltag nicht angemessen.

Das Konzept der Infarktbehandlung im Unfallkrankenhaus Berlin trägt der Vorstellung Rechnung, das das größte Benefit für den Patienten nicht in der Wahl einer persönlich favorisierten Therapieform zu erreichen ist.

Das Konzept beinhaltet, das die Optimierung der zeitlichen Abläufe zu einer verminderten Mortalität und einem funktional besserem Ergebnis führt.

Der Therapiebeginn sollte deshalb innerhalb kürzester Zeit nach Einsetzen typischer Symptome liegen. Vor dem Hintergrund der einzeln nach aktueller Studienlage gut begründbaren Entscheidungen, initiierten wir die konsequente Umsetzung eines Konzeptes der abgestuften Indikationsstellung zur Minimierung jedweden Zeitverlustes bei der Behandlung des Krankheitsbildes.

Nach prähospitaler Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarktes wird eine Therapie mittels kombinierter Lysetherapie eingeleitet, immer dann wenn die Möglichkeit zur invasiven Diagnostik innerhalb einer Stunde logistisch nicht möglich erscheint. Diese Entscheidung erfordert eine Rücksprachemöglichkeit mit der Klinik, die durch die Schaffung einer Hotline vom klinikeigenen Notarzt mit dem Herzkatheterlabor geschaffen wurde.

Wenn ein Patient sich selbst, ohne entsprechende Vorbehandlung, in der Rettungsstelle unseres Hauses vorstellte und die Diagnose inhospital gestellt wurde das gleiche Regime angewendet. Auch in diesem Fall wird eine engmaschige Kommunikation zum Herzkatheterlabor zur weiteren Therapieplanung gehalten.

Im Anschluss an eine Lysetherapie schloss sich binnen 24 Stunden eine diagnostische und therapeutische Herzkatheteruntersuchung an.

5.2 Diskussion der Ergebnisse:

5.2.1 Diskussion der Ergebnisse der primären Lysetherapie:

Bei den Patienten, die mittels primärer Lysetherapie behandelt wurden, lag der Altersgipfel im Median bei 59 Jahren. Die Patienten die prähospital lysiert wurden waren statistisch signifikant jünger. Möglicherweise spiegelt dieses Ergebnis die Furcht vor Lysekomplikationen im Notarztwagen, die bei älteren, polymorbiden Patienten erfahrungsgemäß höher sind, wieder. Möglicherweise spielt auch eine Rolle, dass jüngere Infarktpatienten, bei denen keine Kollateralgefäße vorhanden sind, häufiger einen kardiogenen Schock erleiden.

Es waren signifikant mehr Männer als Frauen betroffen, ein Phänomen, das aus anderen Registern bekannt ist.^{20/21/77}

Bei Betrachtung der verwendeten Thrombolytika fällt die signifikant häufigere Anwendung von Reteplase ins Auge. Ein wichtiger Grund ist, dass der klinikeigene Notarztwagen mit diesem Medikament ausgerüstet ist. Aber auch in der Klinik wurde die Gabe von Reteplase aufgrund der zu diesem Zeitpunkt besseren Studienlage und vornehmlich appliziert.^{61/62} Reteplase und Alteplase wurden, trotz höherer Therapiekosten, grundsätzlich favorisiert. Diese Substanzen weisen im Gegensatz zu Streptokinase und Urokinase kein allergisches Potential, bessere Öffnungsraten^{59/64} und eine höhere Fibrinselektivität auf. Die auf dem eigenen Notarztwagen zur Verfügung stehenden GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten sind Abciximab und Tirofiban, aus diesem Grunde ergibt sich deren entsprechend häufige Verwendung. Wegen der gut zu handhabenden primären Bolusapplikation und der herausragenden Studienlage im Beobachtungszeitraum wurden diese Substanzen favorisiert.^{12/51/52/53/56}

Je früher eine Reperfusion des Myokards einsetzt, umso geringer sollte das Ausmaß des Infarktes sein. Dieses korreliert mit dem maximalen Anstieg der Creatininkinase.⁴⁰ Die maximalen CK- Werte im Median in der Gruppe der prähospital lysierten Patienten waren mit 25,1 μ kat/l deutlich niedriger, als der

maximale Anstieg von 36,9 $\mu\text{kat/l}$, auch wenn die Ergebnisse aufgrund der weiten Streuung der Mittelwerte keine statistische Signifikanz im T - Test erreichte.

Gleiches gilt für die lävokardiographisch ermittelten Ergebnisse der linksventrikulären Ejektionsfraktionen. Auch hier zeigt sich bei Vergleich der Mediane eine um 2,5% bessere linksventrikuläre Pumpfunktion nach Infarkt zugunsten der prähospital lysierten Patienten. Auch hier ist die Differenz auffällig, erreichte aber ebenfalls keine statistische Signifikanz.

Bei Durchführung einer prähospitalen Lyse betrug die Zeit zwischen Beginn typischer Symptome und Therapiebeginn im Median eine Stunde.

Bei inhospitalem Lysebeginn verstrich eine weitere Stunde und die Differenz zwischen beiden Gruppen erreichte mit $p < 0,001$ statistische Signifikanz.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den in anderen Studien ermittelten Zeitgewinn von 35- 120 Minuten.^{23/87/88/107}

Der größte Zeitverlust ergab sich somit vom ersten Auftreten der Symptome bis zum Therapiebeginn.

Diejenigen Patienten, die einen Notarzt alarmiert haben und prähospital eine Lysetherapie erhielten, hatten somit allein durch das richtige Einschätzen Ihrer Beschwerden bereits einen deutlichen Zeitvorteil. Der Zeitverlust von im Median 43 Minuten, in Einzelfällen aber bis zu 3 Stunden, bei denjenigen Patienten, die zwar vom Notarzt vorbehandelt, aber keine Lysetherapie erhielten zeigt einerseits erneut beeindruckend wie viel Zeit durch die Verlagerung des Therapiebeginnes in die Prähospitalphase gewonnen werden kann.

Bei denen, die sich in Unkenntnis der Symptome zunächst beim Hausarzt oder selbst in der Klinik vorstellten, waren die Diagnosestellung und damit der Therapiebeginn dementsprechend verspätet. Dieses impliziert einen anhaltenden Bedarf an Aufklärung der Bevölkerung, um die typischen Symptome eines Myokardinfarktes richtig und schnell einschätzen zu können.

Die Differenz zwischen Symptom und Therapiebeginn, ist bei der Interpretation der Daten mit Diagnosestellung durch das EKG und Therapiebeginn durch einen Arzt gleichgesetzt.

Die Zeit zwischen Symptombeginn und Durchführung der invasiven Diagnostik in dieser Gruppe betrug im Median 15 Stunden und 30 Minuten. Damit konnte seit Initiierung des Konzeptes ein gutes Ergebnis bezüglich des Zieles, alle Patienten nach erfolgter Lysetherapie innerhalb von 24 Stunden einer diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchung zuzuführen, erreicht werden. Nach Einführung des Konzeptes reduzierte sich der Anteil der später als angestrebt durchgeführten Untersuchungen durch Optimierung der organisatorischen Abläufe in den Jahren 2000 und 2001 deutlich.

Die Notwendigkeit zur Intervention bei nachweislich verschlossenem Gefäß ist vielfach belegt.¹⁰⁸ Die Mortalität der Patienten mit nach Lysetherapie anhaltend verschlossenem Infarktgefäß ist, im Vergleich zu den erfolgreich lysierten, doppelt so hoch.⁹⁷

Die niedrige Zahl von 16,3%, bei denen die Notwendigkeit zur Notfallintervention bei Lyseversagen eine Stunde nach Therapiebeginn indiziert war, spiegelt die Effektivität der thrombolytischen Therapie wieder. Die Rate deckt sich mit Erfahrungen aus anderen Studien in denen die Rate der mit TIMI 0 bis I Flüsse, je nach angewendetem Thrombolytikum bei bis zu 29,4%⁹⁹ liegt.

Die Häufigkeit von TIMI III Flüssen nach Kombinationslyse lag unterhalb der Erwartungen. Bei nur 49,6% der Patienten konnte ein TIMI III Fluss ermittelt werden, die vergleichenden Werte in der Literatur liegen mit 70 %¹⁴ höher. Da es sich bei dieser Analyse um eine Erfassung auf Registerebene handelt, liegt die Ursache dieser Differenz wahrscheinlich in den nicht standardisiert erfassten Abläufen der Angiographien im Gegensatz zu randomisierten Studien.

Der hohe Anteil koronarer Mehrgefäßerkrankungen unterstreicht die Wichtigkeit der invasiven Diagnostik zur Sekundärprophylaxe eines erneuten Infarktes. Eine koronare Zwei - oder Dreigefäßerkrankung in dieser Gruppe liegt in 63,6% der Fälle vor. Diese Patienten profitieren im weiteren Verlauf von der Kenntnis des Ausmaßes der arteriosklerotischen Veränderungen. Es kann nach erfolgter Erstdiagnostik und Intervention des Infarktgefäßes die individuelle Therapieplanung erfolgen.

Eine interventionelle Therapie signifikanter Stenosen des Infarktgefäßes erfolgte bei 82,2 % der Patienten.

Bei 34,1 % der Patienten wurde eine Intervention an einer weiteren hochgradigen Stenose vorgenommen, ohne dass es zu relevanten Komplikationen kam.

Betrachtet man die Patienten die periinterventionell kreislaufinstabil oder gar reanimationspflichtig waren, fällt auf, dass nach Einleitung der Therapie kaum noch Patienten in eine lebensbedrohliche Situation geraten. Von den 18 Patienten die periinterventionell kreislaufinstabil waren, waren 17 schon während des ersten Beobachtungszeitpunktes, bei Ankunft des erstbehandelnden Arztes, infarktbedingt bedroht. Die übrigen konnten ohne Risiko der interventionellen Versorgung zugeführt werden.

In der Analyse des Zeitverlaufes, der im entsprechenden Kapitel graphisch abgebildet ist, fielen frühe Interventionen zwei bis fünf Stunden nach Therapiebeginn auf. In einigen Fällen konnte anhand der retrospektiven Analyse dieser Fälle eine initial erfolgreiche Thrombolyse und eine nachfolgende frühe Reokklusion nachvollzogen werden. In Kenntnis dieser Problematik im klinischen Alltag und in der vergleichenden Literatur^{95/96/97} unterstützt dieses das Bestreben der zeitnahen invasiven Diagnostik als Bestandteil unseres Konzeptes. Eine Subgruppenanalyse dieser Patienten soll in diesen Fällen Klarheit bringen.

Bei nur zwei Patienten kam es zu einer relevanten Blutungskomplikation.

Die Rate schwerer Blutungen von 1,6% bei Anwendung der Kombinationslyse war erfreulich gering. In keinem Fall ist ein Patient an den Folgen der therapiebedingten Komplikation verstorben. In nur einem Fall kam es zu einer postinterventionellen Leistenblutung. Mit ursächlich hierfür ist sicher die routinemäßige Verwendung von speziellen Gefäßverschlusssystemen in der Inneren Klinik des Unfallkrankenhauses. Diese reduzieren nachweislich das Auftreten starker Blutungen an der arteriellen Punktionsstelle dieses Risikokollektivs.

Bei den in dieser Gruppe bei 16 Patienten transfemoral implantierten intraaortalen Ballongegenpulsationspumpen kam es ebenfalls nicht zu Blutungen. Dieses spiegelt ein weiteres Mal die geringe Blutungsneigung nach Applikation einer Kombinationslyse wieder.

Die Verweildauer der 83,7 % der Patienten, die auf der Intensivstation behandelt wurden, betrug im Median 1 Tag. Der Unterschied zwischen prä- und inhospital

lysierten Patienten war hier statistisch nicht signifikant. Im Bereich der Aufenthaltsdauer auf der Normalstation, und damit auch für den Gesamtaufenthalt, stellt sich jedoch eine statistisch signifikant kürzere Aufenthaltsdauer der prähospital und damit früher therapierten Patienten dar. Somit stellt sich, aufgrund der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnissen, die prä- und inhospital eingeleitete Thrombolysetherapie als hocheffektive Therapie zur Erzielung einer möglichst frühen myokardialen Reperfusion dar. Diesen Ergebnissen zufolge eignet sie sich, unter Verwendung der hier verwendeten Kombinationstherapie, um Zeit bis zur möglichen Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung mit gutem Erfolg und geringen Komplikationen zu überbrücken.²⁶ Der frühe Therapiebeginn spiegelt sich im kleineren Infarktausmaß, besserer linksventrikulärer Pumpfunktion und kürzerer Verweildauer im Krankenhaus zugunsten der prähospital lysierten Patienten wieder. Da die potentielle Möglichkeit einer prähospitalen Applikation abhängig ist von der Aufklärung des Patienten, der Effektivität der Rettungskette sowie der ausreichenden Schulung der Notärzte, ergeben sich viele Ansätze dieses Konzept noch weiter zu etablieren. Die inhospitale Lysetherapie eignet sich diesen Ergebnissen zufolge um eine Reperfusionstherapie bei logistisch schwierigem Zugang zum Herzkatheterlabor und zu Randzeiten bei nicht vorbehandelten oder angemeldeten Patienten zu erreichen. Eine anschließende zeitnahe invasive Diagnostik ist mit wenigen Komplikationen behaftet. Die Gesamt- Krankenhausmortalität der mittels Lysetherapie behandelten Patienten in dieser Analyse betrug 9,3% und lag etwas höher als die inhospitale Gesamtsterblichkeit von 8,6% der Jahre 1999 und 2000 in Berlin rekanalisierend therapierten Patienten.⁷⁷ Die 30 Tage Mortalität dieser Patienten lag mit 10,1% gleich dem Gesamt Berliner Register¹⁰⁹ und niedriger als 11,3% bei MIR/MITRA^{111/112} Abzüglich derer, die bereits vor oder bei Ankunft in der Klinik kreislaufinstabil oder reanimationspflichtig waren, ergibt sich eine Krankenhausmortalität von 2,0%. Dieses Ergebnis liegt niedriger als Ergebnisse randomisierter Studien, in die diese Patienten nicht eingeschlossen werden.^{11/1213/} Die Mortalität zwischen prä- und inhospital lysierten Patienten war statistisch nicht signifikant. Eine Langzeitnachverfolgung muss bezüglich dieser Fragestellung anvisiert werden.

5.2.2 Diskussion der Ergebnisse der primären Herzkatheteruntersuchung:

Die Rekanalisation des Infarktgefäßes mittels primärer Angioplastie oder Akutstenting, ist wie bereits erläutert, hocheffektiv. Unter Protektion von GP- IIb/IIIa Rezeptorantagonisten wurde eine weitere Verbesserung der Ergebnisse erreicht. Allerdings steht diese Behandlung in nur vergleichsweise wenigen spezialisierten Zentren zur Verfügung. Auch ist sie mit nicht unerheblichem personellen, instrumentariellen und logistischen Aufwand verbunden. Dieses führt unweigerlich zu entsprechend hohen Therapiekosten.

Bei den Patienten, die in dieser Analyse mittels primär interventioneller Therapie behandelt wurden, lag der Altersgipfel in der Verteilung im Median bei 63 Jahren.

Die Verteilung auf die Geschlechter zeigte auch in dieser Gruppe einen signifikant höheren Anteil von Männern. Die Häufigkeit der Diagnose einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, mit den entsprechenden therapeutischen Konsequenzen für die betroffenen Patienten, lag bei 73,4%.

Die lävokardiographisch ermittelten Ejektionsfraktionen können prognostisch nicht bewertet werden. Während des akuten Infarktgeschehens gemessen liegen sie niedriger als im Verlauf nach erfolgreicher Rekanalisation zu erwarten wäre.

Die maximalen CK Werte der Patienten waren mit 24,6 μ kat/l im Median erfreulich niedrig.

Einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der zeitlich frühen Rekanalisation und dem maximalen Anstieg der CK, als Hinweis für ein kleineres Infarktausmaß, herzustellen gelingt zunächst nicht. Es zeigt sich, dass die angestrebte Zeit von 60 Minuten von Diagnosestellung bis zur Katheterintervention nicht ganz erreicht wird. Der Median des Zeitintervalls von Ankunft in der Rettungsstelle bis zum Beginn der Herzkatheteruntersuchung betrug im Median 2 Stunden und 16 Minuten.

Als hierfür mitursächlich anzusehen ist der hohe logistische und personelle Aufwand, der für einen reibungslosen innerklinischen Ablauf garantiert.

Es benötigt weiterhin eine geraume Zeit um das Katheterlabor für einen Eingriff zu richten. Die Planbarkeit und Vorankündigung einer Untersuchung ist somit Garant für die rasche Bereitstellung des Labors und des dort tätigen Personals.

Es kann eine weitere positive Entwicklung durch weitere Schulung des Personals und Optimierung der Abläufe erwartet werden.

Es besteht ein anhaltender Bedarf die Akzeptanz und Nutzung der in diesem Konzept eingeführten telefonischen Hotline zur Vorankündigung der Patienten in der Klinik durch den erstversorgenden Notarzt zu verbessern.

Diese war bislang im Wesentlichen auf dem hauseigenen Notarztwagen installiert. Durch Einführung dieses Systems für die von anderen Stützpunkten unser Haus anfahrenden Kollegen wäre, besonders auch zu Randzeiten, eine deutliche Verbesserung zu erwarten.

In der Gruppe der mittels primären Herzkatheters behandelten Patienten imponiert beim Betrachten des Zeitfensters vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung ein Zeitverlust von im Median 2 Stunden und 7 Minuten. Dieses untermauert das Defizit an Aufklärung der betroffenen Patienten. Hier liegt unabhängig von der ärztlichen Behandlungsstrategie ein großes Potential zur Optimierung der Bevölkerungsversorgung.

Eine mögliche Ursache für das trotzdem gute Ergebnis könnte der, in 49,5% der Fälle häufig angewendete, präinterventionelle Einsatz von GP- IIb /IIIa Rezeptorantagonisten sein.

In den Koronarangiographien zeigte sich in bei 53,2% ein initialer TIMI 0 Fluss. 75/116 (64,7%) dieser Patienten hatten präinterventionell keine Therapie mittels GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten. Dieses Ergebnis impliziert, dass durch den alleinigen Einsatz dieser Substanzen bereits eine bedingte Reperfusion erreicht werden kann. Somit kann, bei präinterventioneller Gabe, eine optimale Vorbereitung und Überbrückung bis zum Beginn der Untersuchung erzielt werden.

Das Ergebnis dieser Studie legt nahe, dass der positive Effekt dieser Substanzen über das Maß der bereits belegten, protektiven Funktion bezüglich der postinterventionellen Stentthrombosen, hinausgehen könnte. Aufgrund der bei 53,2 % der Fälle noch thrombotisch verschlossenen Gefäße in dieser Gruppe war bei diesen Patienten eine mechanische Eröffnung oder medikamentöse Rekanalisation mittels intrakoronarer Lyse nötig. Im Anschluss daran erfolgte bei 85,8% der Patienten eine sofortige, interventionelle Therapie des Infarktgefäßes.

Bei 25,7 % erfolgte eine weitere Intervention in gleicher Sitzung, ohne dass es zu vermehrten Komplikationen kam.

Die therapieassoziierte Komplikationen waren gering. Bei zwei Patienten kam es zu einem zerebralen Insult. Bei 6 Patienten zu transfusionsbedürftigen Blutungen.

Bei 9 Patienten kam es zu einer klinisch relevanten subakuten Stentthrombose, als dieser Therapieform eigener Komplikation. Bei nur zwei Patienten kam es zu einem erneuten CK Anstieg, damit zu einer klinisch relevanten Ischämie, in beiden Fällen ohne Todesfolge. In allen Fällen erfolgte eine Reintervention mit gutem Ergebnis, ohne weitere Komplikationen.

Die Rate von 2,8% Major adverse cardiac events liegt niedrig, vergleichbar mit den Ergebnissen großer randomisierter Studien.^{12/16/17}

6,0% der Patienten wurden im Verlauf bis zum Beginn der Untersuchung kreislaufinstabil, weitere 8,7% wurden zusätzlich reanimationspflichtig.

Dieses deckt sich mit den Erfahrungen anderer Studien, die auf die hohe Gefährdung und größere Instabilität von Patienten mit anhaltend verschlossenem Gefäß und daraus resultierender anhaltender Ischämie hinweisen.¹⁰⁶

56,3% der Patienten wurden auf der Intensivstation behandelt, die Verweildauer war dort mit 0,9 Tagen kurz. Die Krankenhausverweildauer von im Median 6,1 Tagen halb so lange wie in vergleichbaren Untersuchungen.²⁰

Die Mortalität von 4,6% inhospital, 6,4% nach 30 und 9,2% nach 180 Tagen liegt im vergleichbarem Rahmen der zitierten, randomisierten Studien.

Im Vergleich zu den Ergebnissen aus Registerdaten mit inhospitalen Mortalitätsraten von 6,4- 6,7%^{77/78/110/111} von Patienten, die einer primären Herzkatheter - untersuchung zugeführt wurden, liegt sie etwas niedriger. Abzüglich der Patienten die bereits initial reanimationspflichtig oder kreislaufinstabil waren errechnet sich eine Krankenhauserblichkeit von 0,5%, die unterhalb derer aus randomisierten Studien zum diesem Beobachtungszeitpunkt liegt.

5.2. Zusammenfassung Ergebnisse im Gruppenvergleich:

Bei Vergleich der Einzelergebnisse fällt auf, dass die Patienten die mittels Lysetherapie behandelt wurden signifikant jünger waren als die die einer primären Herzkatheteruntersuchung zugeführten. Auch die Initiierung einer prähospitalen Lysetherapie ist bei jüngeren Patienten häufiger. Die hier vorliegenden Daten implizieren, dass jüngere Patienten tendenziell aggressiver therapiert werden als Ältere. Im Vergleich zu den Daten MITRA¹¹⁰, MIR¹¹¹ und dem Berliner Herzinfarktregister¹⁰⁹ fällt weiterhin auf, dass das Patientengut dieses Registers im Mittel 6- 7 Jahre jünger ist. Weiterhin zeigt sich im Vergleich zu diesen Daten dass erheblich weniger Frauen vertreten sind. Möglicherweise ist diese Tatsache bedingt durch Anfahrtpräferenzen der Notarztwagenbesatzungen aus dem Umfeld, die ältere und polymorbide Patienten nicht in Krankenhäuser mit Herzkatheterlabor bringen. Bezüglich der maximalen CK Werte bleibt letztlich unklar aus welchem Grund die CK Werte der mittels interventioneller Therapie signifikant niedriger sind, als die der insgesamt früher therapierten Lysepatienten. Mitursächlich könnte die häufige Verwendung von GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten besonders prä-, aber auch periinterventionell, sein.

Die primär mechanische Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes nach Diagnosestellung wurde im Median nach 2 Stunden und 50 Minuten erreicht. Die Zeit von Ankunft in der Rettungsstelle bis zum Beginn der Herzkatheteruntersuchung betrug im Median 2 Stunden und 16 Minuten. Somit war, im Vergleich zur Durchführung einer primär thrombolytischen Reperfusion, die Zeitspanne von Diagnosestellung und Eröffnung des Infarktgefäßes signifikant größer. Da die Zeiten hinter der zum Ziel gesetzten Spanne blieben, werden weitere Analysen der Schwachpunkte in der Durchsetzung folgen.

Den größten Zeitgewinn in der Behandlung stellt immer noch die Durchführung einer prähospitalen Lysetherapie dar. In beiden Gruppen ist bei intensivierter Bevölkerungsaufklärung eine erhebliche Zeiteinsparung und Verbesserung der Gesamtergebnisse zu erwarten. Trotz des nicht erreichten, im Konzept angestrebten Beginns der interventionellen Therapie binnen 60 Minuten nach Diagnosestellung,

zeigt sich in der Gruppe der mittels primärem Herzkatheter behandelten Patienten eine niedrigere Mortalität zu allen Zeitpunkten. Dieses unterstreicht ein weiteres Mal die Bedeutung der invasiven Diagnostik und Therapie mittels Herzkatheteruntersuchung und Intervention des Infarktgefäßes in diesem Konzept zuteil wird. Weiterhin deckt es sich mit den Erfahrungen der zitierten Studien, in denen eine interventionellen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes im Vergleich zur thrombolytischen Therapie binnen 60- 90 Minuten erheblich besser abschneidet.

Bei den Patienten, deren Klinikvorstellung und die Diagnosestellung über drei Stunden nach Symptombeginn liegt, zeigte sich in der Prague II Studie¹¹², dass diese ohne nennenswerte Komplikationen einen Transport in ein Zentrum für invasive Kardiologie zugeführt werden können. Es zeigte sich im Vergleich zur Lysetherapie bei diesen Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil für die invasiv therapierten Patienten. Die Mortalität betrug 15,3% in der mittels Thrombolyse behandelten vs. 6% in der mittels primär katheterinterventioneller Therapie behandelten Patienten, Bei Vorstellung unterhalb der drei Stunden Marke war diese Differenz nicht nachweisbar Die Mortalität der mittels Lysetherapie behandelten Patienten betrug dann 7,45 % vs. 7,3% bei den primär einer Herzkatheteruntersuchung zugeführten. Dieser positive Effekt könnte auch die in dieser Beobachtung aufgetretenen niedrigen CK Werte und geringere Mortalität der mittels Herzkatheter therapierten Patienten erklären, da der Median von Diagnosestellung bis zum Beginn des Eingriffs in genau diesem Zeitfenster liegt.

Die Rate der therapieassoziierten Komplikationen ist mit 2,3%, die zwischen den einzelnen Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied aufweist, so niedrig dass sich keine grundlegenden Zweifel für die Umsetzung des Gesamtkonzeptes ergeben. Nach Addition der Todesfälle ergibt sich für 87,6 % der Patienten ein ereignisfreier Krankenhausaufenthalt. Betrachtet man bei der Berechnung der Krankenhausmortalität noch die die bereits zu Beginn kreislaufinstabil oder reanimationspflichtig waren, errechnet sich nach Abzug dieser Fälle eine Krankenhausmortalität von 2,8 %.

Diese liegt deutlich unterhalb der Ergebnisse aus randomisierten Studien, bei denen diese Patienten ausgeschlossen werden.

5.3 Diskussion der Methode:

Die hier analysierten Daten sind auf der Ebene eines Registers erfasst.

Goldstandards und Therapieempfehlungen im Bereich der Kardiologie begründen sich auf einer Vielzahl an randomisierten Studien, zu denen in dieser Arbeit oftmals der Bezug hergestellt wird. Diese Untersuchungen bezwecken Unterschiede in der Wirksamkeit spezieller Therapieformen aufzuzeigen. Bei positivem Ergebnis wird in vielen Fällen eine Übertragung auf den klinischen Alltag gefordert. Bereits bei Betrachtung der demographischen Daten der Patienten wird deutlich, dass bei Erstellung der randomisierten Studien aus Gründen der notwendigen statistischen Vergleichbarkeit Selektionskriterien geschaffen werden. Analysiert wird im Mittelmaß, die Extremfälle werden nicht erfasst. Sehr junge oder alte Patienten erscheinen in diesen Analysen nicht. Schwerst kompromittierte Patienten im kardiogenen Schock, oder die unter bestehender Reanimationspflichtigkeit die Klinik erreichen, fallen aus dem statistischen Netz. Bei näherer Betrachtung sehr guter Ergebnisse vielfältiger innovativer Therapien zur Behandlung der Volkskrankheit Myokardinfarkt ist die Gesamtsterblichkeit des Krankheitsbildes unter epidemiologischer Betrachtung in den vergangenen Jahren nahezu gleich geblieben.¹¹³

Es ist der Auftrag von Registern Schwachstellen in der alltäglichen Versorgung der Bevölkerung aufzudecken. Bei Betrachtung der in dieser Arbeit zitierten exzellenten Ergebnisse einer interventionellen Versorgung des Infarktgefäßes unter Studienbedingungen muss bedacht werden, dass in den meisten Kliniken diese Therapieoption nicht offen steht. Somit müssen Alternativen und Kompromisse geschaffen werden.

Bei Betrachtung der eingeschränkten statistischen Aussagefähigkeit von Registerdaten muss bedacht werden, dass diese die Realität im Klinikalltag widerspiegeln. Um neue Therapien zu prüfen bedarf es der Durchführung randomisierter Studien.

Dieser grundsätzliche Unterschied sollte in der Bewertung bedacht und für die Beschreitung neuer Wege genutzt werden

6. Literaturverzeichnis:

-
- ¹ **Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM and Jennings RB.** The “Wavefront Phenomenon” of Myocardial Ischemic Cell Death: Myocardial Infarct Size vs. Duration of Coronary Occlusion in Dogs. *Circulation* 1977;56:786-794
- ² **The ISIS- 2 collaborative group.** Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988 ii: 349-360
- ³ **Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Spinola A, Cattaneo M, Broccolino M, Mannucci PM, Rosenberg RD,** Thrombin generation and activity during thrombolysis and concomitant heparin therapy in patients with acute myocardial infarction, *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:203-209.
- ⁴ **Loo van de, J,** Antikoagulantienbehandlung des Herzinfarktes nach heutiger Sicht. In Marx R, Thies HA, Thrombose und Embolie. Schattauer Verlag Stuttgart 1970.
- ⁵ **Rautt M.H., Maynard C., Wagner G.S. et al.,** Relation between symptom duration before thrombolytic therapy and final myocardial infarct size. *Circulation* 1996: 93: 48- 53.
- ⁶ **Boersma E., Maas ACP, Deckers J W., et al.** Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996: 348:771-5.
- ⁷ **Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group.** Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994: 343, 311-22.
- ⁸ **Gruppo Italiano per lo Studio dello Streptochinasi nel Infarto Miocardio (GISSI).** Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986: 1:397- 401.
- ⁹ **Topol, EJ, The Gusto III Investigators,** An international, multicenter, randomised comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl. J Med.* 1993; 329: 673- 682.
- ¹⁰ **Yasuda T, Gold HK, Leinbach RC et al.,** Lysis of plasminogen activator- resistant platelet- rich coronary artery thrombus with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and antiplatelet GP IIb/IIIa antibody. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1728-1735

-
- ¹¹ **Topol EJ**, The Gusto V randomised trial, Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination of reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition:, Lancet 2001; 357: 1905-14
- ¹² **Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AAJ, Menown I, Rupprecht H-J, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van der Werf F, Braunwald E, The TIMI 14 Investigators**, Abciximab facilitates the rate and extend of thrombolysis in Myocardial Infarction, , Circulation. 1999; 99 (21): 2720-32.
- ¹³ **Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, Anderson HV, Ellis SG, Cohen MD, Spriggs D, Miller M, Kereiakes D, Yakubov S, Kitt MM, Sigmon KN, Califf RM, Krucoff MW, Topol EJ, The IMPACT-AMI Investigators**, Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa Integrin receptor blockade with Integrillin for acute myocardial infarction. Results of a randomised, placebo-controlled, dose-ranging trial.. Circulation 1997;95(4):846-854.
- ¹⁴ **Grines CL, Browne KF, Marco J et al**; A comparison of immediate angioplastie with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction PAMI a , N Engl. J Med. 1993, 328:673-9
- ¹⁵ **Elizaga J., Garcia E J., Delcan J L.**, Primary coronary angioplastie versus systemic thrombolysis in acute anterior myocardial infarction: in- hospital results from prospective randomized trial. Circulation 1993: 88: I- 444.
- ¹⁶ **Brener S.J., Lawrence A., Barr MD., Burchenal J.E.B. et al.**, A randomised Placebo controlled trial of abciximab with primary angioplasty for acute myocardial infarction, The RAPPORT Trial. Circulation 1998: 98; 734-41.
- ¹⁷ **Neumann F-J, MD**, Effect of Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade on Recovery of Coronary Flow and Left Ventricular function After Placement of Coronary Artery Stents in Acute Myocardial Infarction; Circulation 1998; 98: 2695-2701.
- ¹⁸ **Hermann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al.**, Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from Speed (Gusto 4 Pilot) trial; J Am Coll Cardiol 2000; 36(5):1489-1496
- ¹⁹ **Matsui K, Polanczyk CA, Gaspoz JM et al.** Management of patients with acute myocardial infarction at five academic medical centres: clinical characteristics, resource utilisation and outcome; J Investg Med. 1999 ;47 : 134-140.
- ²⁰ **Gottwick M, Zahn R, Schiele R et al**, Differences in treatment and outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to hospitals with compared to without departments

of cardiology. Results from pooled data of Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial infarction (MITRA 1 und 2), Registries and the Myocardial Infarction Registry (MIR); Eur Heart J 2001;22: 794-801

²¹ **Stern R, Arntz HR.** Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. Eur J Emerg Med. 1998;5(4):471-479

²² **The Task Force on the Management of Acute Myocardial infarction of the European Society of Cardiology.** Acute myocardial infarction: pre- hospital and in- hospital management. Eur Heart J 1996: 17: 43- 63.

²³ **Schuster HP.** Präklinische Lyse bei akutem Myokardinfarkt: Aktuelle Situation. Intensivmed 1994: 31: 233- 6.

²⁴ **Schöming A., Kastrati A., Dirschger J., et al.** Koronarstentimplantation und Thrombozytenglykoprotein - IIb/ IIIa- Blockade im Vergleich zu Gewebsplasminogenaktivator bei akutem Myokardinfarkt; NEJM 2000, 343: 385- 392.

²⁵ **Ross A M.** New plasminogen activators: A clinical review. Clin Cardiol 1999: 22:165-71

²⁶ **Cannon CP.** Bridging the gap with new strategies in acute ST elevation myocardial infarction: bolus thrombolysis, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, combination therapy, percutaneous coronary intervention and “facilitated” PCI. J Thromb Thrombolysis 2000;9(3):235-241

²⁷ **Gibbons R J., Holmes D R., Reeder G.S.et. al.,** Immediate angioplastie compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for acute myocardial infarction. N Engl Med 1993: 658- 91.

²⁸ **The Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators.** A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N Engl. J Med. 1997;336:1621-1628

²⁹ **Lee T, Weisberg M.,** Impact of the availability of a prior ECG on the triage of the patient with acute chest pain. J Gen Intern Med. 1990; 5:381-8.

³⁰ **ACC/AHA Guidelines** for the management of patients with acute myocardial infarction. Executive Summary and recommendations. Circulation 1999;100:1016-30.

³¹ **Rouan G, Lee T, Cook E.,** Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with normal or non-specific electrocardiograms. Am J Cardiol 1989; 64: 1087-92.

-
- ³² **Katus H, Looser S., Hallermayer K.** Development and in vitro characterisation of a new immunoassay of cardiac Troponin T, Clin Chem. 1992; 38: 386-393.
- ³³ **Katus HA, Scheffold T, Rempis A, Zehelein J,** Proteins of the troponin complex, Laboratory Medicine 1992; 23(5): 311-317.
- ³⁴ **Lüscher MS, Thygesen K., Ravkilde J, Heickendorff L,** Applicability of cardiac Troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin inhibition in myocardial ischemia. Circulation 1997; 96:2578- 85.
- ³⁵ **Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A., Wallentin L.C., Hamm C.W., Mc Fadden E., Feyter de P.J., Speccia G., Ruzyllo W.,** Vorgehen bei akutem Koronarsyndromen: Akute Koronarsynndrome ohne persistierende ST- Streckenhebungen. Empfehlungen der Arbeitsgruppe der europäischen Gesellschaft für Kardiologie; EHJ 9/2000, Vol 21, No17: 7.
- ³⁶ **Alpert JS and Thygesen K.,** Myocardial Infarction redefined- A consensus document of the joint European Society of Cardiology /American College of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. JACC 2000;36:959-969.
- ³⁷ **Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M and Katus H:** It's time for a change to a troponin standard. Circulation 2000; 36: 959-969.
- ³⁸ **Ravkilde J, Hansen AB, Horder M, Jorgensen PJ, Thygesen K.,** Risk stratification in suspected myocardial infarction based on a sensitive immunoassay for serum creatinin kinase isoenzyme MB. A 2.5 year follow- up study in 156 consecutive patients; Cardiology 1992; 80:143-51.
- ³⁹ **Petterson T., Ohlson O., Tryding N.,** Increased CK- MB (mass concentration) in patients without traditional evidence of myocardial infarction. A risk indicator of coronary death. Eur Heart J 1992; 13: 1387-93.
- ⁴⁰ **Hamm CW, Katus HA,** New biochemical markers for myocardial cell injury. University Hospital of Eppendorf, University hospital of Heidelberg, Current opinion in cardiology 1995, 10: 355-360.
- ⁴¹ **Gawaz M.,** Das Blutplättchen, Antithrombozytäre Substanzen; Thieme Verlag 1999 6.1: 54
- ⁴² **Schrör K, Just P,** Pharmakologische Behandlung des akuten Myokardinfarktes, in Fülgraf G, Palm D (Hrsg), Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie, G. Fischer Verlag 9. Auflage; 8.3.3. : 104- 105.
- ⁴³ **Hsia J, Hamilton W P., Kleimann N, Roberts R, Chaitman B R, ross A M,** A comparison between heparin and low dose aspirin as adjunctive therapy with tissue

plasminogen activator for acute myocardial infarction: Heparin- Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. N Engl J Med 1990; 323: 1433-1437.

⁴⁴ **Cohen M, Maritz F, Gensini GF, et al, The TETAMI trial:** The safety and efficiency of subcutaneous enoxaparin versus unfractionated heparin and of tirofiban versus placebo in the treatment of acute myocardial infarction of patients not thrombolysed methods and design; J Thromb Thrombolysis 2000; 10 241- 256

⁴⁵ **Antman EM, Louwerenbutg HW, Baars HF, et al,** Enoxaparin as adjunctive Antithrombin therapy for ST- elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE- Thrombolysis in Myocardial infarction (TIMI) 23 Trial; Circulation 2002; 105: 1642-1649

⁴⁶ **Strauer BE mit Beiträgen von Autenried G, Hort W, Nees S, Rienmüller R, v Arnim Th, Büll U, Höfling B, Werdan K,** in Rieker G. (Hrsg.), Klinische Kardiologie, 6, Koronare Herzkrankheit, 408- 409.

⁴⁷ **ISIS 4:** Fourth international study of Infarct survival: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients in suspected acute myocardial infarction; Lancet 1995; 345: 669-85.

⁴⁸ **ISIS 1:** First international study of infarct survival, Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected myocardial infarction; Lancet 1986; ii: 57- 66.

⁴⁹ **Gold HK, Gimple LW, Yasuda T, Leinbach RC, Werner W, Holt R, Jordan R, Berger H, Collen D, Coller BS.** Pharmacodynamic study of F(ab')₂ fragments of murine monoclonal antibody 7E3 directed against human platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with unstable angina pectoris. J Clin Invest 1990; 86: 651-659.

⁵⁰ **Lefkowitz J, Ivanhoe RJ, Califf RM, et al, The EPIC investigators:** Use of monoclonal antibody directed against platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. N Engl. J Med. 1994;330:956-961.

⁵¹ **Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM, et al,** Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one year outcome in the EPILOG Trial. Evaluation in PTCA to Improve Long- Term outcome with abciximab GP IIb/IIIa blockade, Circulation 1999, 99 (15): 1951-1958.

⁵² **The Capture Investigators.** Randomised, placebo- controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. Lancet 1997;349:1429-1435.

⁵³ **Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Maillarde L, Pinton P,** Abciximab associated with primary angioplasty in stenting in

acute myocardial infarction the Admiral- Study :Abciximab before direct angioplastie and stenting in myocardial infarction regarding acute and long- term follow up; 30- days result Circulation 1999; 100 Suppl I: I- 86.

⁵⁴ **Barrett JS, Murphy G, Peerlink K, de Lepeleire I, Gould RJ, Panebianco D, et. al.,** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK- 383, a selective non- peptide platelet glycoprotein- IIb/IIIa receptor antagonist, in healthy men. Clin Pharmacol Ther. 1994;56: 377-388.

⁵⁵ **The RESTORE investigators.** Effects of platelet glycoprotein lib/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty: randomized efficacy study of tirofiban for outcomes and restenosis. Circulation 1997; 96: 1445-53.

⁵⁶ **Topol E J, Moliterno MD, Herrmann MD et al.:** Results from the “Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial”, TARGET. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl. Med. (2001) 344:1888-1894.

⁵⁷ **Tcheng J e, Madan M, Cohen E A, Buller C E, Lincoff A M, Popma J J, Teirstein P S, Joseph D, Pacchiana C m, Cantor W J, et al** for the Esprit Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo controlled trial, Lancet 2000, 2037-44.

⁵⁸ **Ronner E, van Kesteren HAM, Zijnen P,** Combined therapy with streptokinase and Integrillin. J Am Coll cardiol 1998; 31(Suppl A): 191 A

⁵⁹ **Bode C, Smallin RW, Berg G, et al.** Randomised comparison of coronary thrombolysis achieved with double –bolus reteplase and front- loaded accelerated alteplase in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators, Circulation 1996: 94:891-8.

⁶⁰ **Topol E.J, Ohman M, Armstrong P.W., Wilcox R, Skene M, Aylward P, Simes J, Dalby A, Betriu A, Bode C, White H D, Hochman J S, Emanuelson H, Vahanian A, Sapp S, Stabbins A, Moliterno D J, Califf R M,** Survival outcomes 1 Year After Reperfusion

Therapy With Either Alteplase or Reteplase for Acute Myocardial Infarction, Results From the Global Utilisation of Streptokinase and t- PA for Occluded coronary Arteries (GUSTO) III Trial

⁶¹ **Gurbel PA, Serebruany VL, Shutov AR, et al, and Topol EJ, for the GUSTO III investigators.** Effects of reteplase and alteplase on platelet aggregation and major receptor expression during the first 24 hours of acute myocardial infarction treatment: the GUSTO III platelet study. J Am Coll Cardiol. 1998; 31: 1466- 1473.

⁶² **Moser M, Nordt T, Peter K, et al**, Platelet function during and after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with reteplase, alteplase or streptokinase. *Circulation* 1999; 100: 1858- 1864.

⁶³ **Wilcox RG, Von der Lippe G, Olsson CG, et al**. Anglo Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET): trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2; 349- 360.

⁶⁴ **Califf RM, White HD, Van de Werft F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, Simoons ML, Simes RJ, Lee KL, Topol EJ**, One year results from the global utilisation of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries, GUSTO I, *Circulation* 1996, 94: 1233-8.

⁶⁵ **Braunwald E**. in Harrison`s Principles of Internal Medicine, 14th Edition, 1998;22: 128.

⁶⁶ **Gibson CM, Cannon CP, Daley W, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole KW, Braunwald E, for the TIMI 14 Study Group**, TIMI Frame Count, A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow, *Circulation* 1996;93:879-888.

⁶⁷ **Lee T, Cook F, Erb R**. Acute chest pain in the emergency room. *Arch Int. Med.* 1985; 145: 65-9.

⁶⁸ **Chapman I**, : The Cause- Effect Relationship between Recent Coronary Artery Okklusion and Acute Myocardial Infarction, *Am Heart J.*, 87: 267, 1974.

⁶⁹ **Stryer L**, Biochemie, Spektrum Akademischer Verlag GmbH 3. Auflage 1991, Heidelberg, Berlin, New York, Die Glukolyse 365 ff.

⁷⁰ **Riede UN, Drexler H**, Herzleistungsstörungen, In: Riede UN, Schaefer H-E (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. Auflage, G. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1995; 9, 488-490.

⁷¹ **Thomas C**, Histopathologie 11. Auflage, Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Pathologie, Schattauer Verlag 1992, Tab B- 1.1, S 65.

⁷² **Mallory, G. K., White, PD Salcedo-Salgar, J**, The speed of healing myocardial infarction: A study of the pathologic Anatomy in seventy- Two cases, *Am Heart J.*, 18:647, 1939.

⁷³ **Junqueira, Carneiro übersetzt von Schiebler und Schneider** in: Histologie, Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen, 3. Auflage 1991, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; 11, 241.

-
- ⁷⁴ **Reimer KA, Jennings RB**, "The Wavefront Phenomenon" of Myocardial ischemic Cell Death: II. Transmural progression of Necrosis Within the Framework of Ischemic Bed Size (Myocardium at Risk) and Collateral Flow, Lab Invest., 40:633, 1979.
- ⁷⁵ **Forman R., Cho S, Factor SM and Kirk ES**: Acute Myocardial Infarct Extension into a Previously Preserved Subendocardial Region at Risk in Dogs and Patients, Circulation 67: 117, 1983.
- ⁷⁶ **Falk, E.**: Plaque Rupture with Severe Pre- Existing Stenosis Precipitating Coronary Thrombosis. Characteristics of Coronary Arteriosclerosis Plaques Underlying Fatal Occlusive Thrombi, Br. Heart J.; 40:153, 1983.
- ⁷⁷ **Thomas C.**, Lehrbuch und Atlas der allgemeinen und speziellen Pathologie, Schattauer Verlag, Spezielle Histopathologie, Koronarthrombose, S 79.
- ⁷⁸ **Matteucci Maier B, Gothe R., Mohadjer A, Rux S.** für das Berliner Herzinfarktregister e.V. Berlin: Primäre Thrombolyse im Vergleich zur primären PTCA bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt: Ergebnisse aus dem Berliner Herzinfarktregister von 1999 und 2000.
- ⁷⁹ **Grover A, FRCP and Rihal CS**, The importance of early patency after myocardial infarction, Current opinion in cardiology 1995, 10: 361- 366.
- ⁸⁰ **Gilon D, Leitersdorf I, Gotsman MS, Zahger D, Sapoznikov D, Weiss AT**, Reduction of congestive heart failure by very early fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1999;84(8): A6-7
- ⁸¹ **MIAMI**, Metoprolol In Acute Myocardial Infarction trial, The MIAMI trial research group, Metoprolol in acute myocardial infarction, A randomised placebo- controlled international trial; Eur Heart J 1985;6:199- 211.
- ⁸² **Mutschler E**, Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 6. Auflage; 376, 3.1.6.3.2. Heparine.
- ⁸³ **Karow T**, Allgemeine und spezielle Pharmakologie 1999F. Hansen Druck, 2.22.4, 229 ff.
- ⁸⁴ **Owen J, Friedmann KD, Grossmann BA, Wilkins C, Berke AD, Powers ER**, Thrombolytic therapy with tissue- plasminogen activator or streptokinase induces transient thrombin activity, Blood 1998; 72: 616- 620.
- ⁸⁵ **Califf RM**. Combination therapy for acute myocardial infarction: Fibrinolytic therapy and Glycoprotein IIb/IIIa inhibition. Am Heart J 2000;139:S 33-37

-
- ⁸⁶ **ISIS 3** , Third international study of infarct survival collaborative group, A randomised comparison of streptokinase vs. tissue plasminogen activator vs. antistreptase and of aspirin plus heparin vs. aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction, Lancet 1992, 339: 753- 750.
- ⁸⁷ **Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep- Thebe S, Niederer W, Vogt A, Teebe U**, Improved Thrombolysis with an modified dose regimen of recombinant tissue plasminogen activator; J Am Cardiol 1989, 14, 1566- 1569.
- ⁸⁸ **Purvis JA, McNeill AJ, Siddiqui RA, Roberts MJ, McClement BM, McEneaney D, Campbell NP, Khan MM, Web SW, Wilson CM, et al**, Efficacy of 100 mg of double- bolus alteplase in achieving complete Reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction; J Am Coll Cardiol 1994, 23: 6-10.
- ⁸⁹ **GREAT Group**. Feasibility, asfety and effiacy of domociliara thrombolysis by general practioners. BMJ 1992; 305: 548- 53.
- ⁹⁰ **Rawles J, Sinclair C, Jennings K, Ritchie L, Waugh N**, Audit of prehospital thombolysis by general practioners in peripheral practices in Graimpian, Heart, 1998; 80: 231- 234.
- ⁹¹ **Linderer T, Schroder R, Arntz RJ**, Am Coll Cardiol 1993; 22: 1304- 10
- ⁹² **Linderer T, Arntz HR, Schroder R**, Dtsch Med Wochenschr. 1991; 116: 1881- 7.
- ⁹³ **Michels K. B. , Yusuf S**, Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality an reinfarction rates? A quantitative overview (meta analysis) of the randomized clinical trials, Circulation 1995; 91: 476-85.
- ⁹⁴ **Coller BS**, Inhibitors of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor as conjunctive Therapy for coronary arters thrombolysis, Coron art. Dis 1992; 3: 1016- 1029
- ⁹⁵ **Lefkovits J, Ivanhoe RJ, Califf RM, Bergelson BA, Anderson KM, Stoner GL, Weisman HF, Topol EJ, for the EPIC invtigators**. Effects of platelet glykoproteine IIb/IIIa receptor blockade by a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six- month outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute mayokardial infarction. Am J Cardiol 1996; 77: 1045- 1051.
- ⁹⁶ **Belli G, Topol EJ**: Coronary angiography in acute myocardial infarction, Adv. Cardiovasc med. 1994, 1:1-7.
- ⁹⁷ **Madsen JK, Grande P, Saunamaki K., et al**, Danish multicenter randomized study (DANAMI) of invasive versus conservative traetment in patients with inducable angina after thrombolysis in acute myocardial infarction. N Engl J med 1997; 336:1621-28

⁹⁸ **Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD.**

Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the Rescue I, Rescue II, and other contemporary clinical experiences. Am Heart J 2000/139:1046-53.

⁹⁹ **Califf RM, Topol EJ, Stack RS et al,** Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterisation. Results of Thrombolysis and Angioplastie in Myocardial infarction- phase 5 randomised trial; Circulation 1991; 83: 1543-56.

¹⁰⁰ **The GUSTO Investigators.** An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl. J Med. 1993;329:673-682

¹⁰¹ **Neuhaus K-L, von Essen R, Tebbe U et al, TAPS,** Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front- loaded administration of alteplase: results of the rt-PA-APSAC patency study, J Am Cardiol 1992; 19: 885-91.

¹⁰² **SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study group.**

SWIFT trail of delayed intervention v conservative treatment after thrombolysis with antistreptase in acute myocardial infarction. Br Med. J. 1991; 302- 555-60.

¹⁰³ **Topol EJ, Califf RM, George BS et al;** Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial infarction Study Group. A randomized trial of immediate versus delayed coronary angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction, N Engl J Med 1987, ; 317: 518-8

¹⁰⁴ **TIMI Study Group. TIMI IIa,** Immediate versus delayed catheterisation following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI II a results. JAMA 1988; 260: 2849-58

¹⁰⁵ **Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, et al;** Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous angioplasty . Lancet 1988; 1: 197-203.

¹⁰⁶ **Brodie BR, Stuckey TD, Hansen A, Muncy D,** Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 84:779-84.

¹⁰⁷ **Juliard J M, Himbert D, Cristfini P, Desportes J C, Magne M, Golmard J L, Aubry P, Benamer H, Boccara A, Gaetan J K, Steg P,** A Matched Comparison of the Combination of prehospital Thrombolysis and Standby Rescue Angioplasty With Primary Angioplasty, Am J Cardiol; 1999, 83, 305-310.

¹⁰⁸ **Shröder R, Wegschneider K, Schröder K, et al, for the INJECT Trial group.**

Extend of early segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and sensitive measure to compare thrombolytic regimens: a substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) Trial. J Am Coll Cardiol 1995;26: 1657-6.

¹⁰⁹ **Maier, Hoffmann, Theres, et al, (BHIR= Berliner Herzinfarkt Register):**

Z. Kardiologie. 2002, **91**, Suppl.1, 272, 323, 324

¹¹⁰ **Zahn, et al, (MIR = Myocardial infarction registry und MITRA= Maximale individuelle Therapie beim akuten Herzinfarkt):** J Am Coll Cardiol. 2001 37, 1827.

¹¹¹ **Wagner S, et al, (MIR= Myocardial infarction registry):** Z Kardiologie. 1999,88, 857.

¹¹² **Widimsky, P, Budesinsky T, Vorac L, Groch, M, Seiko M, Aschermann M, Branny M, Stasek J, Formaek, on behalf of the “ Prague” Study Hgroup**

Investigators: Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction, Eur Heart J, 2003, 24, 94-104

¹¹³ **Kuch, B, Bolte H-D, Hoermann A., Meisinger C., Loewel H,** What is the real hospital mortality from acute myocardial infarction?, Epidemiological versus clinical view, Eur Heart J 2002; 714-720.

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis:

7.1 Abbildungen

Abbildung	Seite
1: Strata in %	26
2: CK Peak in $\mu\text{kat/l}$ der Lysepatienten im Median	29
3: Komplikationen im Zuge der Erstversorgung in %	32
4: GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten in % bei primärer Lysetherapie	34
5: Angewendete Lysetherapeutika in % und Applikationsort	35
6: Graphische Darstellung der TIMI Flussraten in %	37
7: LVEF (%) im Median der Lysepatienten	38
8: Interventionen in % im Gruppenvergleich	40
9: Zeit in Stunden vom Beginn erster Symptome bis zum Einsetzen der thrombolytischen Therapie im Gruppenvergleich	41
10: Zeit in Stunden von Symptombeginn in absoluten Zahlen bis zum Beginn der Herzkatheteruntersuchung	42
11: Verspätete Katheteruntersuchungen in % im zeitlichen Verlauf	43
12: Zeit in Stunden von Lysebeginn bis zur Notfall- und zeitnaher Katheteruntersuchung in absoluten Zahlen	44
13: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen im Median nach Gruppen aufgeschlüsselt	48
14: Mortalität in % im Gruppenvergleich	50
15: Prä- und periinterventionell verwendete GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten im Gruppenvergleich in %	55
16: Maßnahmen und Interventionen in %	58
17: Zeitverläufe in Stunden im Median	59
18: Krankenhausverweildauer in Tagen im Median	60
19: Mortalität in %	61

20: Kreislaufinstabile Patienten prä- und periinterventionell und IABP Implantation %	63
21: Altersverteilung nach Gruppen in absoluten Zahlen	64
22: Initiale und maximale CK ($\mu\text{kat/l}$) im Median im Gruppenvergleich	66
23: Koronarbefunde im Gruppenvergleich in %	69
24:TIMI Flussraten in % im Gruppenvergleich	69
25: LVEF in % im Gruppenvergleich	70
26: Krankenhausverweildauer im Gruppenvergleich	73
27: Mortalität in % im Gruppenvergleich	74

7.2 Tabellen

Tabelle	Seite
1: Anatomische Zuordnung der Infarktlokalisierung aus dem EKG bei ausgeglichenem Versorgungstyp	14
2:Enzymdiagnostik beim Myokardinfarkt	15
3: TIMI Flussraten nach primärer Lysetherapie	36
4: Diagnose einer koronaren Herzerkrankung und Gefäßbeteiligung in der Lysegruppe	37
5: TIMI Flussraten der Herzkathetergruppe	56
6: Diagnose koronare Herzerkrankung und Gefäßbeteiligung in der Herzkathetergruppe	56
7: Initialer hämodynamischer Status, Infarktlokalisierung und demographische Daten im Gruppenüberblick	65
8: Lysetherapeutika und GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten im Gruppenvergleich	67
9: Koronarbefunde im Gruppenvergleich	68
10: Ergebnisse der interventionellen Therapien im Gruppenvergleich	71
11: Periinterventionelle Komplikationen im Gruppenvergleich	72

8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Klartext
GP IIb/IIIa Rezeptorantagonist	Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonist
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
CK	Creatininkinase
ICD	International classification of diseases
EKG	Elektrokardiogramm
LAD	Left anterior descendens
RCA	Right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
prox	proximal
dist	distal
ASS	Acetylsalicylsäure
r- PA	Reteplase
rt- PA	Alteplase
L	Längendurchmesser
D	Errechneter Querdurchmesser
A	Fläche des linken Ventrikel
LV	Linker Ventrikel
V	Ventrikelvolumen
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESV	Endsystolisches Volumen
KHK	Koronare Herzerkrankung
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
MACE	Major adverse cardiac events
Ad OP	Der Operation zugeführt
AV Block	Atrio- Ventrikulärer Block
SAT	Subakute Stentthrombosen
VW	Vorderwand
HW	Hinterwand
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
CPR	Cardio pulmonary Reanimation
SPO₂	Sauerstoffsättigung
HF	Herzfrequenz
HK	Herzkatheter
IABP	Intraaortale Balongegenpulsation
ATP	Adenosin Triphosphat
Et. al	Et altera
ACE	Angiotensin converting enzyme
TIA	Transistorische ischämische Attacke
ZNS	Zentrales Nervensystem

9.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Universitätsmedizin zu Berlin zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

**Der akute Myokardinfarkt:
Ein innovatives Konzept zur Optimierung und Vernetzung
der prä- und inhospitalen Therapie.
Erfahrungen und Ergebnisse aus den Jahren 1999- 2001**

im Unfallkrankenhaus Berlin (UKB) unter der Leitung von Prof. Dr. med. FX Kleber ohne sonstige Hilfe allein durchgeführt und bei der Abfassung keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner anderen in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch zur Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit zur Dissertation vorgelegt.

Ausschnitte dieser Arbeit wurden auf dem internationalen kardiologischen Kongress Cardiology update 2001 in Davos, Schweiz, in Form eines Postervortrages präsentiert. Teile dieser Arbeit wurden im American Heart Journal veröffentlicht.

Berlin, den 01.06.2005

Kirstin Lenßen

10.

Lebenslauf

Name

Lenßen

Vorname

Kirstin

Geburtsdatum

28.05.1970

Geburtsort

Recklinghausen

Wohnort

Am Krögel 3, 10179 Berlin

Familienstand

Verheiratet

Vater

**Heinrich Wilhelm Lenßen, Bergmann,
Gewerkschaftssekretär, Abteilungsleiter
Sozialpolitik /Angestellte,
Ehrenamtlicher Arbeitsrichter, zuletzt am
Bundesarbeitsgericht, Mitglied in diversen
Aufsichtsräten, Rentner**

Mutter

**Ingrid Lenßen, Industriekauffrau,
Sachbearbeiterin AOK**

Geschwister

**Renate Lenßen, Betriebswirtin VWA,
Medienbetriebswirtin VWA, kfm. Angestellte,
Referentin IG Bergbau, Chemie, Energie**

Schulabschluß

**Allgemeine Hochschulreife 1990
Marie Curie Gymnasium Recklinghausen**

Studienabschluss

12/99 Humanmedizin an der FU Berlin

Berufliche Tätigkeit:

**3/2000 Einstellung als Ärztin im Praktikum,
Klinik für Innere Medizin, Kardiologie
Unfallkrankenhaus Berlin**

9/2001 Approbation, Weiterbeschäftigung als Ärztin in Weiterbildung in der Klinik für Innere Medizin, Direktor: CA Prof. Dr. med. FX Kleber, Unfallkrankenhaus Berlin seit dem 01.10.2002

Arbeiten im medizinischen
Sektor:

**1990- 1991 Ausbildung zum
Rettungssanitäter, DRK Köln**

**1994- 1997 Arbeit im Pflegedienst auf der
internistischen Intensivstation des Elisabeth
KH Gelsenkirchen Erle**

**1995 Famulatur in Namibia, Rundu und
Nankudu Hospital mit Schwerpunkt
Tropenerkrankungen**

**1995 Vorpräparandin/Tutorin im Kursus für
makroskopische Anatomie , Abteilung für
Neuroanatomie, Ruhr Universität Bochum**

**1996- 1999 Arbeit im Pflegedienst auf den
Intensivstationen des Deutschen
Herzzentrums Berlin**

Wissenschaftliche
Publikationen

**Hausmann H, Potapov EV, Loebe M, Koster
A, Siniawski H, Lenßen K, Hetzer R,
Prognosestellung nach Implantation der
intraaortalen Ballonpumpe in der
Herzchirurgie; Z. Herz- Thorax- Gefäßchir 13:
249- 245 (1999)**

Berlin, 01.06.2005

Kirstin Lenßen

14: Danksagung:

Herrn Professor Dr. med. FX Kleber gilt mein Dank für die Herausforderung dieses Projekt in Angriff zu nehmen und die Rahmenbedingungen zu schaffen um es zu bewältigen. Ihr fachlicher, persönlicher und freundschaftlicher Rat hat mir wesentliche Hilfestellung geleistet und immer neue Perspektiven eröffnet. Der Unterstützung in meinem persönlichen Umfeld kommt eine große Bedeutung zu. Ich darf mich für die außergewöhnlich liebevollen Verhältnisse im meinem Leben glücklich schätzen.

Mein besonderer Dank richtet sich an meinen Mann, Dierk Siewert, für seine praktische Unterstützung und auch für beeindruckende Geduld.

Meinem Vater, meiner Mutter und Schwester gilt ein extra Dankeschön für die vielfältige Unterstützung und Wärme, um auch in schwierigen Zeiten weiter durchzuhalten. Natürlich auch fürs Rechtschreibfehler suchen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Henning, Bjela, Heike, Barbara, Ali, Micki und Silke, Kerstin und Markus stellvertretend all meinen Freunden, die im Zuge dieser Arbeit zu kurz kamen und trotzdem weiter zu mir halten.

Mein Dank gilt ebenso all denjenigen, die mich mit viel persönlichem Einsatz, freundschaftlich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Ein besonderer Gruß richtet sich an Herrn Dr. med. Sascha Rux: Lieber Sascha: Ein guter Freund ist jemand, der für gutes Schwimmen lobt, nachdem man beim Segeln gekentert ist.

Von den Kollegen, die an Diagnose-, Indikationsstellung, und Therapieentscheidung beteiligt waren, hat die Umsetzung des Konzeptes jedem einzelnen ein besonderes Engagement abverlangt. Entsprechend zufrieden können wir auf das Ergebnis unserer Teamarbeit sein.

Aus diesem Kreis hervorheben möchte ich in freundschaftlicher Verbundenheit die Herren Oberärzte Winterhalter, Grad und Waurick, als auch Stephanie Elisabeth Rückert, Anne Winkelmann, geb. Parsi und Sonne Sonntag.

Meine Lieben, es ist vollbracht.